Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Das Verhalten von Fructose-1,6-diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat, Lactat, Pyruvat und Kalium im Gehirn nach experimenteller Verbrennung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Norbert Otto Maucher
aus Riedlingen

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548921_0034

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Das Verhalten von Fructose-1,6-diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat, Lactat, Pyruvat und Kalium im Gehirn nach experimenteller Verbrennung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Norbert Otto Maucher
aus Riedlingen

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Professor Dr.G.Rassner

1.Berichterstatter : Professor Dr.B.Domres
(Professor Dr.L.Koslowski)
2.Berichterstatter : Professor Dr.W.Heller
(Professor Dr.W.Driesen)

Meinen Eltern
dankbar gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 1

2. EINFÜHRUNG IN DAS THEMA DER ARBEIT 3

2.1. Fragestellung dieser Arbeit 3
2.2. Das Gehirn als zentrales Organ - seine Energieversorgung und sein Stoffwechsel 4
2.3. Die Glycolyse und die Verknüpfung ihrer Metaboliten im Intermediärstoffwechsel 6
2.4. Kurze Darstellung der Stoffwechselveränderungen nach Verbrennungen (klinische und experimentelle Arbeiten) 14
2.4.1. Beeinflussung des Stoffwechsels durch Evaporation über die Verbrennungswunde 14
2.4.2. Hormonelle Störungen 15
2.4.3. Derzeitiger Kenntnisstand über Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels 15
2.5. Auswirkungen schwerer Verbrennungen auf das Gehirn - Literaturübersicht 19
2.5.1. Hirnödem 19
2.5.2. Psychische und neurologische Störungen 21
2.5.3. Pathologisch-anatomische Befunde 22

3. MATERIAL UND METHODEN 24

3.1. Untersuchungsmaterial 24
3.2. Verbrennungsmodell 25
3.3. Experimentelle Verbrennung der Tiere 25
3.4. Berechnung der Körperoberfläche 26
3.5. Gehirnentnahme 27
3.6. Labormethoden 28
3.6.1. Homogenisieren 28
3.6.2. Bestimmung von Lactat 29
3.6.3. Bestimmung von Pyruvat 29
3.6.4. Bestimmung von F-1,6-P_2, DAP und GAP 30

3.6.5. Bestimmung des Feuchtigkeitsgehalts des Gehirns..31
3.6.6. Bestimmung der Kaliumkonzentration.....31

4. BEMERKUNGEN ZUR STATISTIK.....32

4.1. Abkürzungen für die statistischen Auswertungen...33

5. ERGEBNISSE.....34

5.1. Klinische Beobachtungen und Letalität.....34
5.2. Verhalten der Fructose-1,6-Diphosphat-konzentration im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung.....35
5.3. Verhalten der Konzentration von Dihydroxy-acetonphosphat im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung.....37
5.4. Verhalten der Lactatkonzentration im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung.....38
5.5. Verhalten der Pyruvatkonzentration im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung.....39
5.6. Feuchtigkeitsgehalt des Rattenhirns nach experimenteller Verbrennung.....40
5.7. Verhalten der Kaliumkonzentration im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung.....41
5.8. Veränderung des L/P-Quotienten nach experimenteller Verbrennung.....42
5.9. Tabellarische Darstellung der Versuchsergebnisse.43
5.9.1. Gehalt von F-1,6-P_2 im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung.....43
5.9.2. Gehalt von DAP im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung.....44
5.9.3. Gehalt von Lactat im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung.....45
5.9.4. Gehalt von Pyruvat im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung.....46
5.9.5. Änderung des L/P-Quotienten im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung.....46

5.9.6. Feuchtigkeitsgehalt im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung.....47
5.9.7. Kaliumgehalt im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung.....47

6. DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....48

6.1. Physiologie der Hirndurchblutung.....48
6.2. Bewertung der Ergebnisse der Metaboliten F-1,6-P_2 und DAP.....51
6.3. Bewertung der Ergebnisse der Metaboliten Lactat und Pyruvat.....53
6.4. Bewertung der Ergebnisse des Kalium- und Feuchtigkeitsgehalts.....55

7. ZUSAMMENFASSUNG.....58

8. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN.....61

9. LITERATURVERZEICHNIS.....62

1. EINLEITUNG

Schwere Verbrennungen, wie sie im Zuge der fortschreitenden Technisierung und Motorisierung heute mehr denn je vorkommen, sind gekennzeichnet von der Schwere des Krankheitsbilds (PIETSCH et al.,1976).
In den letzten Jahren und Jahrzehnten ist es durch die moderne Schocktherapie (KOSLOWSKI,1970;SAUR et al.,1976; SCHMITT,1965), Antibiotika und intensive Pflege gelungen, die Letalität von Verbrannten in der Frühphase zu senken (KOSLOWSKI,1963). Die Gesamtletalität konnte indessen bisher kaum beeinflußt werden. In der Spätphase einer Verbrennung ist heute eine schwere Allgemeininfektion die häufigste Todesursache (KOSLOWSKI,1963). Mit der Verlängerung der Überlebensdauer auch nach schweren und schwersten Schädigungen ist der zeitliche Ablauf dieser posttraumatischen Krankheit klarer geworden, was zum Begriff der "Verbrennungskrankheit" (KOSLOWSKI,1971) geführt hat. Es können mehrere Phasen unterschieden werden, die gesetzmäßig durchlaufen werden:

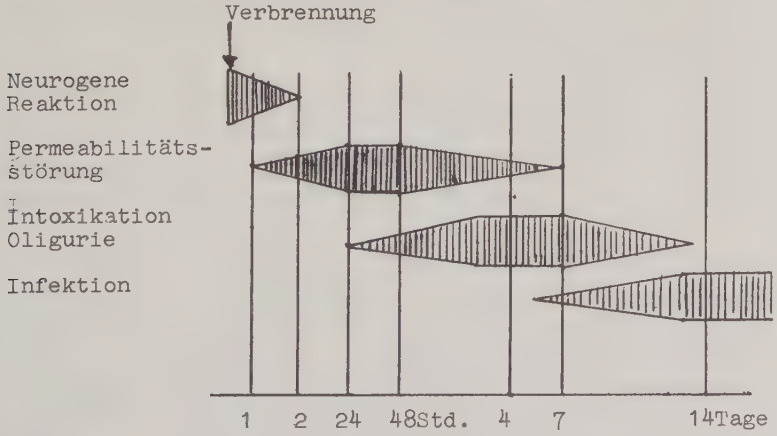


Abbildung 1 : Die Phasen der Verbrennungskrankheit (nach KOSLOWSKI,1963)

Obwohl Schock und Flüssigkeitsverlust mit der modernen Therapie (KOSLOWSKI,1970;SAUR et al.,1976) in der überwiegenden Zahl der Fälle ausreichend bekämpft werden können, so daß die Letalität in der Frühphase stark zurückging, tritt oft der Tod in der Spätphase durch eine Infektion ein, der der erschöpfte Körper des Patienten nicht mehr adäquat antworten kann. Als Ursache für diese Resistenzminderung wird unter anderem eine Erschöpfung des Protein- und Energiestoffwechsels angeschuldigt.

An der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen bestehen vielfältige Bemühungen auf vielen Gebieten der Verbrennungsforschung, unter anderem über die Störungen der Mikrozirkulation (HETTICH,1977) und über metabolische Veränderungen im Verbrennungsschock (DOMRES, 1977). meine Arbeit schließt sich an vorausgegangene Untersuchungen an (DOMRES,1977;van de LOO,1976), die Metabolitveränderungen im Blut und den Organen Herz, Niere, Leber und Skelettmuskel nachweisen konnten.

2. EINFÜHRUNG IN DAS THEMA DER ARBEIT

Nachdem in Tübingen bereits eine ganze Reihe von Untersuchungen vorliegen, die sich mit der Stoffwechselsituation in Blut, Herz, Niere, Leber und Skelettmuskel zu verschiedenen Zeiten nach einer experimentell erzeugten Verbrennungskrankheit beschäftigen (DOMRES,1977; van de LOO,1976; BAUER,1977; BRUCKER,1977; POLLERT,1978), gingen die von mir durchgeführten Versuche der Frage nach, wie das Gehirn (in diesen Versuchen das Rattenhirn) auf ein nahezu letales Verbrennungstrauma reagiert und ob diese Reaktion sich in Veränderungen der Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels und des Kaliums im zeitlichen Verlauf nach dem schweren Trauma ausdrückt. Solche Veränderungen könnten, im Zusammenhang mit anderen Ergebnissen betrachtet, helfen, die gestörte Stoffwechsellage nach einer Verbrennung weiter aufzuklären.

2.1. Fragestellung dieser Arbeit

Die Reaktion des Gehirns als zentrales Organ auf das Verbrennungstrauma ist von großem Interesse. In diesem Zusammenhang ist die Fragestellung dieser Arbeit, die Konzentrationen von Fructose-1,6-Diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat, Pyruvat, Lactat, Kalium und Wasser im Hirngewebe zu verschiedenen Zeiten nach einer Verbrennung zu messen.
Um Erkenntnisse über die Stoffwechselsituation des Gehirns in der Spätphase zu gewinnen, erfolgte die Entnahme bei der letzten Gruppe erst nach 14 Tagen.
In der klinischen Arbeit mit Schwerverbrannten fand man im Zusammenhang mit der generalisierten Ödementstehung im Anschluß an ein schweres Verbrennungstrauma wiederholt ein Hirnödem. Das Ödem, durch eine Permeabilitätsstörung mitbedingt, steht im Mittelpunkt der Pathogenese

der Verbrennungskrankheit.
Damit verbunden sind einige Fragen:
Wird durch das Hirnödem die Durchblutung und damit der Stoffwechsel beeinträchtigt?
Wirkt sich die gestörte Stoffwechselsituation des Gesamtorganismus auf den Hirnstoffwechsel aus oder verfügt das auf kontinuierliche und ausreichende Energie- und Sauerstoffzufuhr angewiesene Gehirn über ausreichende Kompensationsmöglichkeiten?
Welche Hinweise gibt es in der Literatur zu der Frage zerebraler Störungen und Schäden im Anschluß an eine Stoffwechselstörung nach einem Trauma (siehe dazu 2.5.)?
Die Konzentrationen von Glucose, Adenosintriphosphat, Glucose-6-Phosphat, Fructose-6-Phosphat, Natrium und Wasser wurden mit der gleichen Versuchsanordnung von NÜBEL (in Vorbereitung) bestimmt. Damit ein Überblick über die gesamte Glycolyse möglich ist, sollten beide Arbeiten gemeinsam betrachtet werden. Bei der Wassergehaltsbestimmung wurden die von NÜBEL gewonnenen Werte mit meinen nach der gleichen Versuchsanordnung erzielten zusammen ausgewertet. Damit ergibt sich eine größere Zahl, die statistisch bessere Aussagen zuläßt.

2.2. Das Gehirn als zentrales Organ - seine Energieversorgung und sein Stoffwechsel

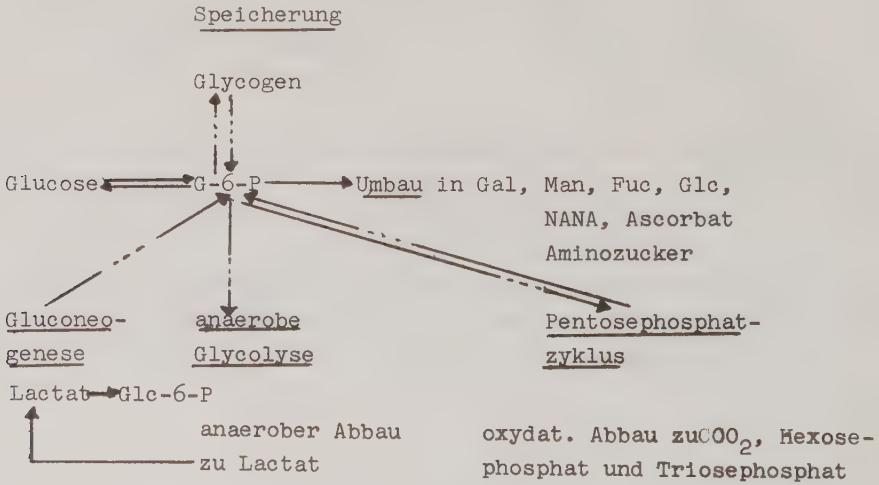
Wie kein anderes Organ ist das Gehirn auf eine ausreichende Blutversorgung angewiesen. Vor allem die Ganglienzellen der grauen Substanz haben einen sehr hohen Stoff- und Energieumsatz, so daß eine Unterbrechung der Blutzufuhr zum Gehirn schon nach etwa 5 Sekunden zum Schwinden des Bewußtseins und nach 5 Minuten zu dauernden Schäden an Ganglienzellen führt (KEIDEL,1975). Dieser empfindlichen Abhängigkeit wird im menschlichen Organismus durch eine mittlere Stromstärke von 750 ml/min. Blut für das ganze Gehirn Rechnung getragen,d.h. 14-15% des Herzminutenvolumens (KEIDEL,1975).

Im Gegensatz zu anderen Organen ist der Stoffwechsel des Nervensystems in hohem Maße von der Sauerstoffzufuhr abhängig. Das menschliche Gehirn verbraucht zum Beispiel 20% des insgesamt vom Organismus aufgenommenen Sauerstoffs, obwohl es am gesamten Körpergewicht nur mit 2% beteiligt ist (KARLSON,1974). Diese Zahlen machen den überproportional großen Energiebedarf des Gehirns deutlich. Das hauptsächliche physiologische Substrat des Energiestoffwechsels der Nervenzelle ist die Glucose, die nach Abbau zu Pyruvat über den Citratzyklus vollständig zu CO_2 und H_2O oxydiert wird (respiratorischer Quotient = 1) und auf deren ständige Nachlieferung aus dem Blut das Nervengewebe angewiesen ist. Wegen des intensiven Atmungsstoffwechsels ist der Sauerstoffbedarf des Gehirns (wie weiter oben schon erwähnt) der höchste aller Organe und etwa zwanzigmal größer als im ruhenden Skelettmuskel (BUDDECKE,1977).
Bei Mangel an Glucose kann in gewissem Umfang ß-Hydroxybutyrat an ihre Stelle treten (BUDDECKE,1977), bis zu einem gewissen Umfang vermag Glutaminsäure anstelle von Glucose als Substrat metabolisiert werden (KARLSON,1974). Diese Ersatzsubstrate können freilich die Glucose als absolute Hauptenergiequelle des Gehirns nicht ersetzen. Zum Vergleich sei der Herzmuskel angeführt, der im Notfall seinen Energiebedarf annähernd vollständig aus freien Fettsäuren oder Lactat decken kann (Sauerstoff-Extraktionsquotient für freie Fettsäuren 100%, Lactat 85%) (KEIDEL,1975).
Im Gegensatz dazu wird Fett vom Gehirn nicht verbrannt (KARLSON,1974).
Die Speicherform der Kohlenhydrate, das Glycogen, ist im Gehirn in außerordentlich geringer Menge enthalten und scheint sich auch nur unter extremen Bedingungen wie Glucosemangel, Erregungszuständen und Krämpfen am Stoffwechsel zu beteiligen (TAKAHASHI,1924), so daß die konstante

und ausreichende Glucoseversorgung des Gehirns auf dem Blutwege für den Energiestoffwechsel die entscheidende Rolle spielt.
Unter Einbezug aller dieser Tatsachen mag der Schluß naheliegen, daß Störungen des gesamten Stoffwechsels, wie es das Verbrennungstrauma mit anschließendem Schock zweifellos darstellt, auch ihren Ausdruck im Gehirn finden, und hier vor allem im zentralen, für alle Syntheseleistungen, Transportvorgänge, Erregungsweiterleitungen erforderlichen Energiebereitstellungsprozeß, der Glycolyse.
Im folgenden Abschnitt soll kurz der Stoffwechselweg der Glucose, d.h. ihr Abbau in der Glycolyse, sowie die Verknüpfung mit anderen Stoffwechselwegen des Intermediärstoffwechsels sowie der Einfluß anderer Größen (Hormone) auf den Metabolismus der energieliefernden Substanzen dargestellt werden.

2.3. Die Glycolyse und die Verknüpfung ihrer Metaboliten im Intermediärstoffwechsel

Unter der Glycolyse versteht man den anaeroben Abbau der Kohlenhydrate im Organismus (KARLSON,1974). Ihr Ausgangspunkt ist die Glucose, die allerdings auch noch andere Verwendung finden kann. Einen Überblick über die Stoffwechselwege der Glucose gibt folgendes Schema:



Prinzip des glycolytischen Abbaus: Es ist ein wesentliches Merkmal der Glycolyse, daß sie anaerob ablaufen kann und daß dabei auch noch Energie gewonnen wird(36 kcal pro Mol Glucose, mit deren Hilfe 2 Mol Phosphorsäure in das energiereiche ATP eingebaut werden können).
Dabei kann man 4 Phasen unterscheiden:
1. Die Umwandlung der Hexose in 2 Mol Triosephosphat;sie vollzieht sich auf der Oxydationsstufe des Kohlenhydrats und erfordert ATP zur Phosphorylierung.
2. Die Dehydrierung des Triosephosphats mit NAD^+ zur Phosphoglycerinsäure unter Abgabe von Energie, die zum Teil in Form von ATP (1 Mol pro Mol Triose) als chemische Energie erhalten bleibt.
3. Die Umwandlung der Phosphoglycerinsäure zu Pyruvat, wobei das eingesetzte Phosphat auf ein hohes Energieniveau gehoben und auf ADP rückübertragen wird.
4. Die Umwandlung des Pyruvats, bei der sich anaerober und aerober Abbau trennen; im zweiten Fall mündet der Abbau in den Citronensäurezyklus und die Atmungskette, im ersten Fall wird das Coenzym (NAD^+) durch einen Hydrierungsschritt regeneriert, der im Muskel Lactat liefert.
Phosphorylierung und Umwandlung in Triosephosphat:
Die Glucose, die im Blut kreist, muß zunächst in die Zelle aufgenommen werden,in den meisten Fällen durch einen selektiven Prozeß. Der intrazerebrale Glucosestoffwechsel durchläuft dieselbe Reaktionskette, wie sie auch in anderen Geweben bekannt ist. Der Metabolismus beginnt nach der Aufnahme der Glucose aus der Blutbahn über ein Carrier-System mit hoher Kapazität mit der Phosphorylierung der Glucose; Phosphatdonator ist ATP.
Es gibt zwei Enzyme hierfür, die Hexokinase, die zahlreiche Hexosen an C-6 phosphoryliert, und die Glucokinase, die sehr spezifisch auf Glucose eingestellt ist. Produkt beider enzymatischer Reaktionen ist Glucose-6-Phosphat,die

stoffwechselaktive Form der Glucose.
Das Glucose-6-Phosphat wird jetzt durch die Phosphohexose-Isomerase zum Fructose-6-Phosphat (das 30% des Gleichgewichtsgemischs ausmacht) isomerisiert. Eine zweite Kinase, die Phosphofructokinase, phosphoryliert in 1-Stellung unter ATP-Verbrauch zu Fructose-1,6-Diphosphat. Die Phosphatübertragung ist praktisch irreversibel und wird dadurch zur Schrittmacherreaktion.
Das entstandene Fructose-1,6-Diphosphat wird von der Aldolase in einer Gleichgewichtsreaktion in zwei Triosen, in Dihydroxyacetonphosphat (C1 bis C3) und Glycerinaldehydphosphat (C4 bis C6) gespalten. Das Gleichgewicht liegt bei 89% Hexose und 11% Triosegemisch, die Kondensation ist also die bevorzugte (exergonische) Reaktion. Ketotriose und Aldotriose stehen über die gemeinsame Enolform in einem Gleichgewicht, das zu 96% Ketoform,d.h. Dihydroxyacetonphosphat (DAP), enthält; die Gleichgewichtseinstellung wird beschleunigt durch das Enzym Triosephosphat-Isomerase, welches eine bemerkenswert hohe Umsatzzahl (mehrere hunderttausend Moleküle pro Minute) besitzt. Dadurch wird das in kleiner Menge vorliegende Glycerinaldehydphosphat sofort nachgeliefert, wenn es durch die folgende Reaktion verbraucht wird.
Dehydrierung des Glycerinaldehydphosphats:
Diese Teilreaktion ist vom energetischen Standpunkt der wichtigste Schritt im Embden-Meyerhof-Abbau. Die Aldehyd-gruppe der Triose wird zur Carbonsäure dehydriert. Das könnte in einfachster Weise geschehen, denn die Reaktion ist stark exergonisch. Da die Glycolyse aber ein anaerob energieliefernder Stoffwechselprozeß ist, wäre wenig gewonnen, wenn die Reaktion so abliefe und die freie Energie in Form von Wärme freigesetzt würde. Von diesem Energiebetrag werden 7 kcal als chemische Energie- in Form eines Mol ATP- gespeichert, und zwar dadurch, daß die Dehydrierung über einen Umweg verläuft.

Die Aldehydgruppe wird an eine SH-Gruppe des Enzyms addiert, dann wird dehydriert und der Wasserstoff auf das NAD^+ übertragen. Damit ist eine Acyl-S-Enzym-Verbindung entstanden, die als Thioester energiereich ist. Durch Hydrolyse würde die Energie des Thioesters in Wärme verwandelt; durch Phosphorolyse bleibt sie im Acylphosphat (3-Phosphoglycerinsäure-1-Phosphat) als chemische Energie erhalten. Der Phosphatrest wird vom Enzym Phosphoglyceratkinase auf ADP übertragen; damit entstehen 3-Phosphoglycerinsäure und ATP. Diese ATP-Bildung nennt man "Substratkettenphosphorylierung" (KARLSON,1974).

Pyruvatbildung:

3-Phosphoglycerinsäure wird nun durch die "Phosphoglycerat-Mutase" in die 2-Phosphoglycerinsäure umgelagert; "Coenzym"ist dabei 2,3-Diphosphoglycerinsäure. Man muß sich vorstellen, daß das 3-Phosphat vom Enzym-Diphosphat-Komplex phosphoryliert wird und das dephosphorylierte Coenzym = 2-Phosphoglycerinsäure abdissoziiert, während das Phosphorylierungsprodukt als neues Coenzym wirkt. Anschliessend wird durch die Enolase Wasser abgespalten;die entstehende Verbindung ist die phosphorylierte Enolform des Pyruvats, das "Phosphoenol-Pyruvat". Die Phosphorsäure liegt hier wieder in einer energiereichen Form (nämlich als Enolrest) vor. Sie kann durch Pyruvatkinase auf ADP übertragen werden, und es entsteht als wichtigster Metabolit im anaeroben wie aeroben Stoffwechsel das Pyruvat.

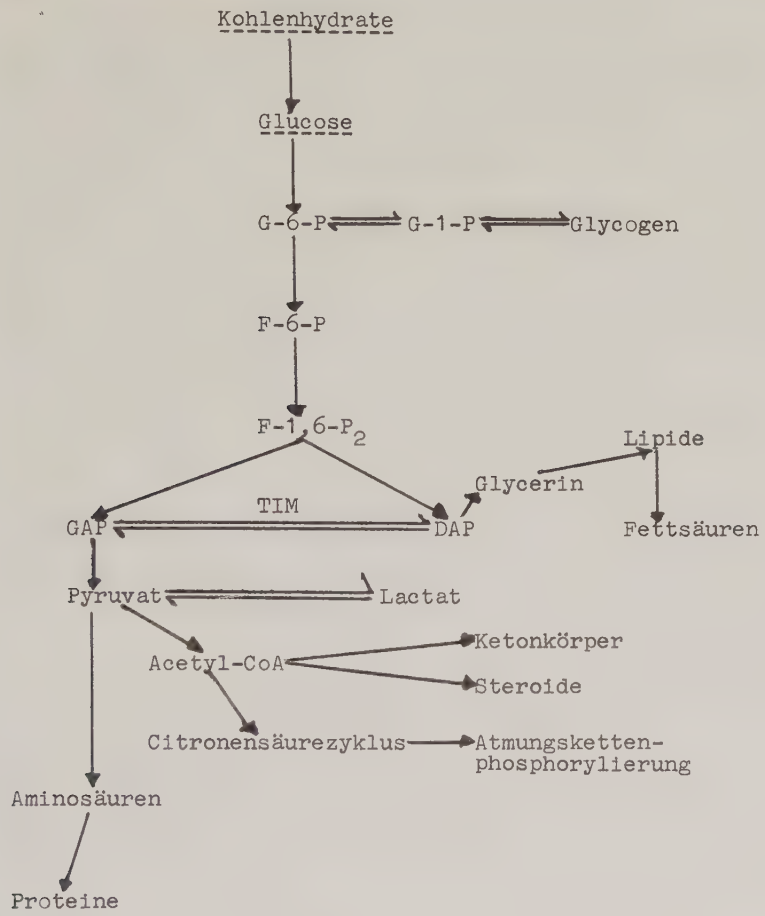
Diese Reaktionsfolge vom 3-Phosphoglycerat zum Pyruvat ist in der Bilanz die Abspaltung von Phosphorsäure, die auf das Adenylsäuresystem übertragen wird; es ist die Phosphorsäure, die ursprünglich- bei der Phosphorylierung der Hexose- aus dem ATP stammte Das eingesetzte ATP wird in diesem Schritt zurückgewonnen.

Der Weg des NAD^+ und des Pyruvats:

Um den Prozeß kontinuierlich zu gestalten, muß nun das

reduzierte NADH wieder oxydiert werden, damit es erneut zur Verfügung steht. Das könnte zum Beispiel durch die Atmungskette geschehen, wenn am Ort des Kohlenhydratabbaus Sauerstoff vorhanden ist. Fehlt jedoch der Sauerstoff, dann muß ein anderer Ausweg gefunden werden. Im Wirbeltierorganismus, bei der anaeroben Glycolyse des Muskels, wird Pyruvat zu Lactat reduziert. Bei der Glycolyse wird also die Kette abgeschlossen durch die Lactatdehydrogenase, welche das Pyruvat reduziert und das Nicotinamidnukleotid wieder in dehydrierter Form zur Triosedehydrierung zur Verfügung stellt.
Der Gewinn beträgt zwar nur 2 ATP pro Mol Glucose, aber mehr Energie vermag die Umwandlung in Lactat nicht zu liefern. Außerdem besitzen wir noch ein verhältnismäßig energiereiches Substrat - das Lactat - zum weiteren Abbau, wenn Sauerstoff verfügbar ist. Das Lactat wird vom Skelettmuskel zur Leber transportiert, die stark durchblutet und deshalb gut mit Sauerstoff versorgt ist (KARLSON,1974).

Reaktionswege und Beziehungen im Intermediärstoffwechsel



(nach KARLSON,1974)

Regulation der Glycolyse und Gluconeogenese

Der Umsatz der Glucose in der Glycolyse muß den Erfordernissen des Stoffwechsels angepaßt werden. Hierfür stehen verschiedene Regulationsmechanismen zur Verfügung. Ein Regelprinzip besteht darin, daß die Synthese von Enzymen der Glycolyse oder Gluconeogenese durch ein Hormon induziert oder reprimiert wird und dadurch Enzymaktivitätsänderungen eintreten. Dieser Effekt, der sich erst nach einigen Stunden manifestiert, dient jedoch nicht nur der Steuerung des Glucoseumsatzes auf zellulärer Ebene, sondern koordiniert auch den Glucosestoffwechsel der verschiedenen Organe und ist ein wichtiger Faktor bei der Aufrechterhaltung eines konstanten Blutzuckerspiegels.
Ein zweiter Regelmechanismus besteht in einer direkten Hemmung oder Aktivierung eines Glycolyseenzyms. Als Inhibitoren oder Aktivatoren hat man Reaktionsprodukte der Glycolyse bzw. des Citratzyklus und Coenzyme (ATP,AMP), aber auch Hormone erkannt, die als allosterische Effektoren (Glucagon, Adrenalin) wirken. Solche Regeleffekte treten rasch ein.
Die nachfolgende Tabelle zeigt, welche Enzyme der Glycolyse bzw. Gluconeogenese sich an der Regulation beteiligen. Eine Schlüsselstellung unter den Glycolyseenzymen nimmt die Phosphofructokinase ein. Sie ist Schrittmacherenzym der Glycolyse und unterliegt sowohl einer hormonellen Induktion als auch einer allosterischen Aktivitätskontrolle (BUDDECKE,1977).

Regulation der Aktivität von Enzymen der Glycolyse und Gluconeogenese

Enzym	Aktivator	Insulin	Hemmer	Repressor
1) Glycolyse				
Glucokinase		Insulin		
Phosphofructo-kinase	F-1-P AMP, c-AMP	Insulin	ATP,Citrat,Keton-körper,Fettsäuren	
Pyruvatkinase	F-1,6-P_2	Insulin	ATP,Acetyl-CoA	
2) Gluconeogenese				
Pyruvatcarboxylase	Acetyl-CoA, Adrenalin,Glucagon	Gluco-corticoide	ADP	Insulin
Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase		Gluco-corticoide		Insulin
Fructose-1,6-diphosphatase	Adrenalin Glucagon,ATP	Gluco-corticoide	F-1,6-P_2	Insulin

(nach BUDDECKE,1977)

2.4. Kurze Darstellung der Stoffwechselveränderungen nach Verbrennungen (klinische und experimentelle Arbeiten)

2.4.1. Beeinflussung des Stoffwechsels durch Evaporation über die Verbrennungswunde

Es ist bekannt, daß es nach einer schweren Verbrennung zu einem starken Wasserverlust durch Verdunstung über die Wundfläche kommt. So kommt es nach einer Verbrennung von 40% der Körperoberfläche zu einer Verdunstung von 3l Wasser pro Tag, die dem Körper 1740 kcal entziehen (KOSLOWSKI und DOMRES,1979). Andere Quellen sprechen sogar von einem Verdunstungsverlust von 6-7l pro Tag (PIETSCH et al.,1976). Das hat zur Folge, daß der Energiestoffwechsel bei schweren Verbrennungen um über 100% erhöht sein kann durch den enormen Wärmeverlust bei der Verdunstung (PIETSCH et al.,1976). Der Organismus bietet alle verfügbaren Reserven an Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen auf, um seinen Wärmehaushalt aufrecht zu erhalten. Die pathologisch übersteigerten Stoffwechselprozesse mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch belasten den durch die Grundkrankheit stark geschwächten Organismus schwer und können oft zu vollkommener Erschöpfung und zum Tode führen. Damit ist auch die rasche Abmagerung von Patienten mit schweren Verbrennungen zu erklären (GUMP and KINNEY,1971). Fette und Proteine werden über die Gluconeogenese ebenfalls dem Stoffwechsel zugeführt, Leber und andere Organe verarmen an Glycogen (PIETSCH et al.,1976).

Der lineare Zusammenhang zwischen gesteigertem Metabolismus und der Größe des Wasserverlustes wurde nachgewiesen (DAVIES et al.,1971;HARRISON et al.,1964;LIEBERMAN and LANSCHE, 1956).

In Anbetracht dieser Tatsachen wurden Versuche unternommen, die Wasserverluste durch Verdunstung durch Änderung der Lufttemperatur und der Luftfeuchtigkeit in der Umgebung zu verringern und so den Hyperkatabolismus einzuschränken (CALDWELL et al.,1959;DAVIES et al.,1971;HARRISON et al.,1964; PEARSON and SOROFF,1971;KOSLOWSKI und DOMRES,1979).

Als Ergebnis dieser Bemühungen resultiert die Behandlung Schwerverbrannter in warmer (32°C) und feuchter (76%) Umgebung.
Eine beschleunigte Wundheilung durch eine höhere Umgebungstemperatur wurde ebenfalls nachgewiesen (ERICI,1957).

2.4.2. Hormonelle Störungen

Da die vorliegende Arbeit in erster Linie die Änderungen des Kohlenhydratstoffwechsels zum Thema hat, sollen hormonelle Reaktionen des Organismus nur insoweit erwähnt werden, wie sie auf die Stoffwechselverhältnisse eine Wirkung ausüben. Es wurden gefunden:
Ein hoher initialer Anstieg des Adrenalins (diabetogen) (BIRKE et al.,1972; CALDWELL et al.,1959), gleichzeitig ein hoher Plasmaspiegel von Glucagon und eine niedrige Insulinsekretionsrate (WACHTEL et al.,1978; WILMORE et al.,1974). Die Insulinsekretionsrate steigert sich mit dem Einsetzen der Heilphase wieder und führt wieder zu normalen Insulin/Glucagon-Verhältnissen (WILMORE et al.,1974).

2.4.3. Derzeitiger Kenntnisstand über Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

Als Folge des schweren Schocks kommt es zu einer entsprechend der Schwere des Traumas ausgeprägten Hyperglycämie (DOMRES,1977;ENGEL,1952;HINTON,1972;MESHAN et al.,1945; MIGONE,1962;WILMORE et al.,1974). Sie ist in der ersten Phase Ausdruck einer streßdiabetischen Glucoseverwertungsstörung (DOMRES,1977), gekoppelt mit einer peripheren Insulinresistenz (DOMRES,1977; WOLFE et al.,1976). Dabei scheint ein Verhältnis zwischen der Schwere des Schocks und der Größe der Hyperglycämie zu bestehen (MESHAN et al., 1945). Nach ungefähr 30 Stunden sinken die Glucosespiegel als Zeichen einer drohenden Erschöpfung der Glycogen- und Glucosereserven bei ungenügender Gluconeogenese in der Leber auf hypoglycämische Werte ab.Die Hypoglycämie gilt dabei nach PRUITT und MONCRIEF (1967) als prognostisch ungünstiges

Zeichen; von MIGONE (1962) wird sie als Übergang zum irreversiblen Schock gedeutet. Zu zweien der in dieser Arbeit untersuchten Parameter, Pyruvat und Lactat, sind aus der Literatur folgende Tatsachen bekannt:
Lactat und Pyruvat sind physiologische Metabolite des intermediären Stoffwechsels und bedeutende Zwischenprodukte des glycolytischen Abbaus. Wenn sie eine gewisse Blut- und Gewebekonzentration überschreiten, kann das auf Störungen des Intermediärstoffwechsels hinweisen (KOSLOWSKI und KRAUSE,1976). Die durch die Verbrennung verursachte Schocksituation, die sich in einer peripheren Hypoperfusion mit konsekutiver Hypoxie manifestiert, führt zur Lactatakkumulation im Blut und in den Geweben und zur Lactatazidose (LE PAGE,1946; SELIGMAN et al.,1947; ENGEL,1952; MIGONE,1962; SCUMER und KUKRAL,1968; PIETSCH et al.,1976). Das Verhältnis von Lactat zu Pyruvat, genannt der Lactat/Pyruvat-Quotient, ist unter physiologischen Bedingungen eine Größe, die konstant gehalten wird und beim gesunden Menschen 10:1 beträgt (BRUCKER,1977). Diese Tatsache wurde von HUCKABEE (1958) nachgewiesen, indem er Pyruvat infundierte, sodaß die Konzentration über das physiologische Maß gesteigert wurde. An dem L/P-Quotienten änderte sich dabei nichts. Eine Verschiebung dieses Quotienten ergab sich erst unter Bedingungen, unter denen der Organismus in eine Sauerstoffschuld kam, so zum Beispiel bei Muskelarbeit. Für diese überwiegende Vermehrung des Lactats bei konstantem Pyruvat hat HUCKABEE den Ausdruck "Exzeßlactat" geprägt (HUCKABEE,1958). Aufgrund der Möglichkeit des L/P-Systems, frei in die Zelle zu diffundieren, nahm HUCKABEE an, daß der L/P-Quotient den Reduktionszustand des NAD/NADH-Systems reflektiere (HUCKABEE,1958). Die Ursache der Exzeßlactatbildung ist in einer durch Minderdurchblutung bedingten Hypoxämie der Gewebe und dadurch verstärkter anaerober Glycolyse zu suchen (SELIGMAN et al.,1947; ENGEL,1952; REULEN et al.,1969).

Für F-1,6-P_2 und DAP, deren Konzentration im Gehirn in dieser Arbeit auch bestimmt wurden, liegen Ergebnisse von DOMRES (1977) vor, der die anaerobe Glycolyse in Herz, Niere, Leber und Skelettmuskel mit dem gleichen Verbrennungsmodell untersuchte. Diese Ergebnisse sollen hier kurz erwähnt werden:
In den Organen der Ratte fanden sich im einzelnen:
Im Skelettmuskel (DOMRES,1977) fand man nach einer Stunde eine Abnahme der Glucose, die dann wieder leicht zunahm, ohne den Normalwert innerhalb 48 Stunden zu erreichen. F-1,6-P_2 nahm wie auch DAP in der ersten Stunde zu, danach kontinuierlich wieder ab, ein erhöhter L/P-Quotient wurde ebenfalls festgestellt, während DAP ab der 12. Stunde den Normalwert erreichte. Pyruvat war nach 12 Stunden auf das Doppelte des Normalwerts angestiegen, Lactat fiel dagegen stark ab und stieg erst nach 48 Stunden wieder langsam an.

Die Abnahme der Glucosekonzentration in der Skelettmuskelzelle fällt mit dem gleichzeitig bestehenden Insulinmangel zusammen (WACHTEL et al.,1978), außerdem erfolgt im Schock unter Katecholamineinwirkung eine Zentralisation des Kreislaufs (LUTZ und KLOSE,1974), so daß die Abnahme des intrazellulären Glucosegehalts als Folge des Insulinmangels sowie der Minderdurchblutung angesehen werden kann.
Die Zunahme von F-1,6-P_2 und DAP nach einer Stunde zeigt, daß die Phosphofructokinase in der ersten Stunde aktiviert wird und daß die Fructosediphosphat-Aldolase von der 12. Stunde an nicht in ihrer Aktivität gemindert ist. Die Aktivierung der Phosphofructokinase kann durch folgende Ursachen ausgelöst sein: ATP-Abnahme, katecholaminbedingte Glycogenolyse und Sauerstoffmangel, für den der erhöhte L/P-Quotient spricht.
Der starke Pyruvatanstieg wird als Block im Citronensäurezyklus interpretiert (CUTHBERTSON,1970; DOLECEK et al.,1969; DOLECEK and MAHAFFEY,1970; THRELLFALL,1970).

Eine andere Erklärung führt den erhöhten Pyruvatgehalt wäre ein dem diabetischen Stoffwechsel vergleichbarer Mechanismus (SCHULZE und KAFFARNIK,1970).

Im Herz (DOMRES,1977) kam es nach einem initialen Anstieg von Glucose, DAP, F-1,6-P_2 zu einem kontinuierlichen Abfall, auch der L/P-Quotient sank ab. Dennoch ist das Herz in seiner Versorgung nicht gefährdet, da es im Gegensatz zu allen anderen Organen in der Lage ist, freie Fettsäuren zu verbrennen (BING,1965), deren Konzentration im Blut nach thermischem Trauma sowieso erhöht ist (DOMRES,1977; BAUER, 1977). Lactat und Pyruvat nahmen bis zur 12. Stunde zu. Dies bedeutet, daß eine gesteigerte Glycolyse abläuft und daß kein Sauerstoffmangel besteht.

In der Niere (DOMRES,1977) kam es nach einem initialen Anstieg aller Glycolyseparameter zu einem Abfall aller Parameter außer Lactat und Pyruvat, die nach 12 Stunden erhöht waren und dann wieder abnahmen. Der L/P-Quotient sank in den ersten 12 Stunden ab und stieg dann bis zur 48. Stunde stark an.

Da der L/P-Quotient bis zur 20. Stunde nicht ansteigt und damit auch kein Sauerstoffmangel besteht, darf man den Glucosegehalt der Niere als durch die erleichterte Diffusion aus dem hyperglycämischen Blut bedingt ansehen. Das Unterschreiten der normalen intrazellulären Glucosekonzentration läßt sich in gleicher Weise durch die sich einstellende Hypoglycämie erklären.

In der Leber (DOMRES,1977) fand sich eine Stunde nach dem Trauma die Glucose erniedrigt, F-1,6-P_2 , DAP und Lactat erhöht, Pyruvat im Normbereich. Glucose, F-1,6-P_2, DAP und Pyruvat sanken danach ab, Lactat nach einem kurzen Zwischenanstieg nach 12 Stunden ebenfalls, der L/P-Quotient war ebenfalls erniedrigt.

Da die Leber wichtigster Glucoselieferant des Gesamtorganismus ist, ist bei freier oder erleichterter Diffusion durch die Zellwand hindurch ein intrazellulärer Glucoseverlauf parallel zum Blutzuckerspiegel zu erwarten. Für die Glucoseabnahme im Schock muß man deshalb einen aktiven

Transportmechanismus annehmen.
Der erhöhte Lactatgehalt sowie der zunehmende L/P-Quotient sind nicht als Zeichen eines in der Leber bestehenden Sauerstoffmangels aufzufassen. Beide Parameter sind vielmehr als Folge davon erhöht, daß Lactat durch anaerobe Glycolyse in der Peripherie vermehrt anfällt und es für die Gluconeogenese durch das Blut zur Leber transportiert wird.

2.5. Auswirkungen schwerer Verbrennungen auf das Gehirn- Literaturübersicht

2.5.1. Hirnödem

Bei 30 Sektionen, die an Verbrennungsopfern durchgeführt wurden, ergab sich in 8 Fällen ein Hirnödem (ARGAMASO,1967). Experimentell wurde bei verbrühten Ratten zwischen der 12. und 24. Stunde eine Erhöhung des Wassergehalts im Gehirn ermittelt (VAN CANEGHEM et al.,1973).
Im Verlauf der Verbrennungskrankheit kommt es früh zu einer generalisierten Permeabilitätserhöhung, die auch das Gehirn mitbetrifft. Wodurch sie im einzelnen ausgelöst wird, ist bisher noch nicht bis ins letzte aufgeklärt. Mitbeteiligt sind sicher Elektrolytverschiebungen zwischen Extra- und Intrazellulärraum, die zu einem Nachfließen von Wasser ins Gehirn und damit zum Ödem führen. Daß ein solcher Mechanismus existiert, konnten verschiedene Autoren (PROCKOP, 1971; ARIEFF and KLEEMAN,1973; ARIEFF et al.,1974) nachweisen. Indem letztere im Experiment durch Gabe von Glucose die Plasmaosmolarität erhöhten, kam es zunächst zu Wasserverlust des Gehirns, nach 4 Stunden war jedoch der Wassergehalt des Gehirns wieder auf dem Normalwert. Die eingeströmten Elektrolyte, Glucose, Lactat und Aminosäuren machten jedoch nur die Hälfte der Osmolaritätserhöhung aus, sodaß ARIEFF für die andere Hälfte sog. "idiogenic osmoles", vom Gehirn gebildet, postulierte. Bei der anschließenden starken Blutzuckersenkung und damit auch Osmolaritätserniedrigung durch Insulin kam es zu einem starken

osmotischen Gradienten vom Hirn zum Plasma und damit zum massiven Hirnödem.
PROCKOP (1971), der ebenfalls experimentell eine Hyperglycämie erzeugte, stellte naturgemäß im Anschluß daran eine gesteigerte Plasmaosmolarität fest, die nach seinen Befunden vom Gehirn durch eine gesteigerte Eigensynthese von Fructose und Sorbitol ausgeglichen wird. (Möglicherweise handelt es sich bei den von ARIEFF postulierten hirneigenen "idiogenic osmoles" um Fructose und Sorbitol)

Nach Behandlung der Hyperglycämie kam es aufgrund der Osmolaritätsunterschiede hier ebenfalls zum Ödem.

Ein anderer Versuch (ARIEFF et al.,1974), bei dem Kaninchen Insulin gespritzt wurde, erzeugte bei diesen Grand-mal Anfälle. Die Glucosekonzentration war zu diesem Zeitpunkt normal, der Wasser- und Elektrolytgehalt dagegen erhöht. Zum Koma kam es erst mit dem massiven Absinken der energieliefernden Substanzen. Um die Frage hypoxiebedingter Elektrolytveränderungen abzuklären, wurde nach 35-minütiger Hypoxie zwar ein Ödem und stark erhöhte Lactatwerte, jedoch keine Elektrolytverschiebungen gefunden. Damit ist die Rolle des Insulins in Bezug auf Osmolaritätserhöhung durch Elektrolyteinstrom ins Gehirn nachgewiesen, während bei rein hypoxiebedingtem Ödem die starke Lactataccumulation die Osmolaritätserhöhung und damit das Ödem mitverursachen dürfte.
Aus Untersuchungen des Blutzuckers im Frühstadium nach Verbrennungen ist schon länger bekannt, daß es initial zu einem starken, auch katecholaminbedingten Glucoseanstieg im Blut kommt bei gleichzeitig niedriger Insulinsekretionsrate. Beide Parameter zeigen mit der Zeit einen umgekehrten Verlauf: die Blutglucose wird niedrig bis zur Hypoglycämie, während sich die Insulinsekretionsrate normalisiert (WILMORE et al.,1974). Die Verbindung dieser Erkenntnisse mit den zuvor angeführten Ergebnissen kann einen Teil der Ödempathogenese erklären helfen.
Therapeutisch kommt die Ausschwemmung des Hirnödems durch hohe Dosen Furosemid in Frage (THILMANN und ZEUMER,1974).

2.5.2. Psychische und neurologische Störungen

Der Schwere des Krankheitsbildes einer Verbrennung entsprechend werden psychische Störungen bei einem großen Teil der Patienten beobachtet. PENNISI et al. (1971) konnten bei 25% der Patienten eine von Angst, Depression und Regression gekennzeichnete Konstellation in verschiedenen Ausprägungen feststellen, die bei 10% eine psychiatrische Therapie erforderte. Er prägte dafür den Ausdruck "dependency rebellion syndrome", das sich seinen Angaben zufolge zwischen der 2. und 4. Woche manifestiert und in zwei Ausprägungen auftritt:

Bei einem Teil der Patienten dominiert das regressive Verhalten, was seitens des Pflegepersonals hingabevolle Pflege und Zuwendung erfordert, während bei einem anderen Teil rebellisches und sogar feindliches Verhalten imponiert, letztlich eine andere Ausprägung der durch Angst gekennzeichneten Bewußtseinslage.

Beobachtungen an schwerverbrannten Kindern (SELIGMAN et al.,1971) zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen psychischer Verfassung, die der Umwelt eingeschlossen, und der Überlebenschance. Es wurde deutlich, daß Kinder, die zuvor einen Elternteil desselben Geschlechts verloren hatten und die emotionell eng mit dem überlebenden Elternteil verbunden waren, eine schlechte Überlebenschance hatten, wogegen Kinder mit "Protestgehabe" und psychosomatischen Reaktionen wie Hypertonie und Streßulcus sowie Eltern, die sich ihnen gegenüber hoffnungsvoll zeigten, eine bessere Prognose aufwiesen.

Die psychopathologischen Phänomene im Verlauf der Verbrennungskrankheit werden von PAVLOVSKÝ und POKORNÁ (1971) beschrieben und in vier Stadien eingeteilt:

Zuerst kommt es zu Klagen über Durst und Schlaflosigkeit, bei schwereren Verbrennungen zu Bewußtseinsstörungen mit je nach Schweregrad Verschlechterung von Somnolenz über Sopor und Koma bis zum Exitus (Hirnödem?).

Im 2. Stadium kann man verschiedene Phänomene beobachten: Ein gestörtes Bewußtsein, gekoppelt mit Angst und Depression sowie delirante Zustände werden als häufig beschrieben.
Im 3. Stadium sieht man nur neurotische Symptome wie emotionelle Labilität, Irritabilität, Ungeduld, egozentrisches und forderndes Verhalten sowie Müdigkeit.
Im 4. Stadium wird aufgrund kosmetischer Probleme bei einigen Patienten eine Wesensänderung im Sinne einer größeren Introvertiertheit beobachtet.
In Anbetracht dieser besonderen Konstellationen, die auch dem behandelnden Arzt sowie insbesondere dem Pflegepersonal viel abverlangen, wird die Forderung laut, das Behandlungsteam durch einen Psychiater zu ergänzen (BERNSTEIN, 1971).
Im Verlauf der Verbrennungskrankheit werden auch neurologische Ausfälle sichtbar: Bei 31 von 128 unausgewählten Fällen konnte elektrodiagnostisch entweder der Beweis der Denervation oder elektromyographisch eine verzögerte Leitungsgeschwindigkeit in zwei oder mehr peripheren Nerven nachgewiesen werden (KOEPKE,1971).

2.5.3. Pathologisch-anatomische Befunde

Bei der histologischen Untersuchung des Gehirns eines Verbrennungsopfers fanden sich Veränderungen, die auf Gefäßschädigungen zurückgeführt werden können. Im Striatum fielen dabei zahlreiche scharf begrenzte, rundliche und längliche Entmarkungsherde auf, im Kortex fanden sich fleckförmige, eindeutig gefäßabhängige, teilweise auch pseudolaminäre Nervenzellausfälle. Diese Veränderungen werden vom Autor als Immunreaktionen infolge Eiweißzerfall oder der Wundinfektion interpretiert (SOLCHER,1971).
Andere Autoren (FEIGIN und POPOFF,1963) fanden im Anschluß an ein Hirnödem ausgedehnte Degenerationen der weißen Substanz, eine Abnahme der Oligodendroglia sowie eine mäßige Aktivierung der Mikrogliazellen und anderer Phagocyten.

Dazu paßt auch ein Befund von WILLIAMS (1974), der bei einem Patienten nach einer schweren Verbrennung eine Erblindung beobachtete. Es zeigten sich autoptisch symmetrisch verteilte Nekrosen mit einer schweren Demyelinisierung des Nervus opticus. Dies wurde vom Autor dahingehend interpretiert, daß durch den Streß der Verbrennung eine latente biochemische Störung ausgelöst wurde und diese dann den Schaden auslöste.
Andere Untersucher (HUGHES and CAYAFFA,1973) konnten in der Folge nach einer Verbrennung eine Minderung des Intelligenzquotienten sowie Seelenblindheit, Hemi- und Quadriplegien feststellen, die ebenfalls auf hirnorganische Läsionen hindeuten.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Untersuchungsmaterial

Für die Versuche wurden insgesamt 467 männliche SPF (specific pathogenic free) Sprague-Dawley-Ratten vom Stamm Wistar verwendet, die durchschnittlich 302 g wogen. Da die Tiere von einer auswärtigen Tierzuchtanstalt bezogen wurden, wurden sie vor dem Versuch schon etwa 8-12 Tage im Tierstall der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen in Käfigen zu viert zur Eingewöhnung belassen, damit gewährleistet war, daß sich die Tiere vom Transportstreß bis zum Versuchsbeginn erholt hatten. Während dieser Zeit bekamen sie Wasser und Futter (ALTROMIN Trockenfutter) ad libitum, die Temperatur im Tierstall betrug zwischen 20-23°C.

Wegen der bei Ratten bekannten zyklischen Stoffwechselschwankungen, die vom Tag-Nacht-Rhythmus abhängig sind (FRIEDMAN and WALKER,1969), wurde die Verbrennungszeit so gewählt, daß die Gehirnentnahme immer zwischen 17-19 Uhr erfolgen konnte. Dabei wurden dann jeweils 3 Gehirne in ein Gefäß gegeben, um genügend Material für die Bestimmung aller Parameter zu haben. Deshalb müssen die Einzelergebnisse als Durchschnittswerte von jeweils 3 Tieren betrachtet werden.

Mit diesen Untersuchungen parallel liefen die Versuche von NÜBEL (in Vorbereitung), der die Konzentrationen von Glucose, ATP, Glucose-6-Phosphat, Fructose-6-Phosphat sowie Natrium und den Wassergehalt im Gehirn bestimmte.

Die Diskrepanz zwischen der Zahl der verwendeten Tiere und der Zahl der Ergebnisse hat verschiedene Gründe: Einmal gelang es manchmal nicht, genügend Material zu gewinnen, so daß nicht alle Parameter bestimmt werden konnten, zum andern ging gelegentlich beim Homogenisieren Material verloren. Zudem kamen einige Male Pipettierfehler vor, so daß die betreffenden Proben verworfen werden mußten. Außerdem konnten die vor dem Ablauf des Versuchszeitraums verstorbenen Tiere nicht verwendet werden.

3.2. Verbrennungsmodell

Die Versuche wurden mit einem in Tübingen schon öfter verwendetem Verbrennungsgerät angestellt (DOMRES,1977). Dieses Verbrennungsgerät zu verwenden war deswegen zweckmäßig, weil die Vielzahl der Ergebnisse, die mit dem gleichen Modell unter gleichen Versuchsbedingungen erzielt wurden, so am ehesten im Zusammenhang betrachtet werden können.

Das hier verwendete Gerät wurde von H.G.DOMRES (BBC DORTMUND) konstruiert. Es besteht aus einem 20 cm^2 messenden Kupferstempel, der über einen Widerstand elekrisch aufgeheizt wird. Dabei ist es möglich, die Temperatur der Stempelfläche mittels eines Chrom-Nickel-Elements bis auf 400°C stufenlos zu erhitzen, wobei die gewählte Temperatur konstant gehalten wird und laufend an einem Zeigerinstrument abgelesen werden kann. Um zu gewährleisten, daß der erhitzte Kupferstempel immer mit gleichem Druck auf der Haut des Tieres aufliegt,wird der Stempel durch ein Druckbelastungsgestell, an dem an einer Kette ein Gewicht von 2100g hängt, gleichmäßig beschwert.

3.3. Experimentelle Verbrennung der Tiere

Zunächst wurden die Tiere gewogen und mit 0,1ml = 6mg Nembutal^R (Pentobarbital-Natrium ad us. vet., Hersteller ABBOT, France) pro 100g Körpergewicht intraperitoneal narkotisiert. Nach 3-5 min. trat im allgemeinen die Narkose ein, manche Tiere mußten nachgespritzt werden (im allgemeinen genügte 1/3 der Initialdosierung).

Die in tiefer Narkose liegenden Tiere wurden dann mit einer Schermaschine an Bauch und Rücken gleichmäßig und gründlich geschoren, um überall die optimale Hitzeeinwirkung zu gewährleisten.

Vor dem Inzidieren der Haut an Bauch und Rücken wurde die Narkosetiefe durch Kneifen in den Schwanz überprüft. Tiere, die darauf eine starke reflektorische Reaktion zeigten, wurden mit 0,05-0,1ml Nembutal nachgespritzt.

Das geschah einmal, um die Tiere nicht unnötig zu quälen, zum andern, um anderen Streß als den zweifellos massiven des Verbrennungstraumas auszuschalten.
Die Haut an Bauch und Rücken wurde dann durch je 2 quere Schnitte nahe den Extremitäten inzidiert. Das Fell wurde stumpf unterminiert, so daß ein Plastiklineal von 30 cm Länge, 4,2 cm Breite und 0,3 cm Dicke zwischen Haut und Faszie eingeführt werden konnte. Dieses Plastiklineal war auf einer Seite konisch zulaufend, wodurch das Einführen erleichtert wurde. Es wurde auf 2 cirka 8 cm hohe Hölzer gelegt, wodurch das Versuchstier frei schwebte, gleichzeitig nur die Verbrennung der Haut gewährleistet war. Danach wurde der mit dem Druckbelastungsgestell verbundene, auf 250°C erhitzte Kupferstempel je zweimal für 30 Sekunden auf den Bauch, dann, nach dem Wechseln des Lineals, zweimal für 30 Sekunden auf die Rückenhaut aufgesetzt. Nach dem Ende des Verbrennungsvorgangs wurden die Hautschnitte mit Kölner Klammern verschlossen und die Tiere bis zur Gehirnentnahme in Einzelkäfige gesetzt.
Nach der Verbrennung bekamen die Tiere wiederum Wasser und Futter ad libitum.

3.4. Berechnung der Körperoberfläche

Nach RUBNER (1883) läßt sich die Körperoberfläche folgendermaßen berechnen:

$O = K \cdot \sqrt[3/2]{va}$, wobei

O = Oberfläche in cm^2
a = Körpergewicht in Gramm
K = tierspezifische Konstante bei der Ratte 9,13.

Für das Durchschnittsgewicht von 302g ergibt sich hierbei eine Körperoberfläche von 411 cm^2. Die Verbrennungsfläche von 80 cm^2 entspricht somit einer Verbrennung von 19,4%. Wenn man berücksichtigt, daß es während des Verbrennunhsvorgangs zu einer starken Kontraktion der Haut kommt, kann man von einer über 20 prozentigen Verbrennung ausgehen.

3.5. Gehirnentnahme

Für die Entnahme des Gehirns wurden die Tiere in gleicher Weise wie beschrieben narkotisiert. Es wurden insgesamt 4 Gruppen gebildet:

1. Kontrollgruppe
2. 12-h-Gruppe
3. 48-h-Gruppe
4. 14-Tage-Gruppe .

Da die Stoffwechselparameter bei gestörter Durchblutung eine schnelle Änderung erfahren, war es wichtig, die Gehirne möglichst schnell in flüssiger Luft gleichsam im in-vivo-Status zu konservieren. Für die Gehirnentnahme war keine bewährte, vor allem keine schnelle Entnahmemethode bekannt, so daß die Entwicklung eines eigenen Verfahrens notwendig war.

Zunächst wurde versucht, mit einer starken Schere den ganzen Kopf vom Rumpf zu trennen und anschließend einzufrieren. Dieses Vorgehen erwies sich jedoch bald als unpraktisch, weil vor der laborchemischen Verarbeitung die Gehirne hätten aus dem Schädel herausgemeißelt werden müssen, was technisch schwierig, zeitaufwendig und sicher mit einer geringeren quantitativen Ausbeute verbunden gewesen wäre. Aus diesen Erwägungen heraus wurde dieses Verfahren als unpraktikabel verworfen. Nach einiger Überlegung wurde das im folgenden beschriebene Verfahren entwickelt, das sich als optimal erwies:

Dabei wurden die Tiere in Bauchlage gelegt. Durch einen queren Hautschnitt im Genick und einen senkrecht dazu verlaufenden zweiten Hautschnitt bis zur Schnauze wurden Genick und Schädel freigelegt, das Fell vom Schädel teilweise abpräpariert. Die Hautlappen wurden auf jeder Seite durch eine Klemme fixiert und nach außen geklappt. Danach wurde die im Genick querverlaufende Muskulatur durchtrennt. Darunter zeigten sich zwei paravertebral längsverlaufende Muskelbündel. In den dazwischen bestehenden Spalt wurde dann mit dem spitzen Teil einer Schere in Höhe des Foramen magnum eingegangen und mit einem schnellen Schnitt nach vorne das Schädeldach gespalten. Bei dieser Prozedur war es nötig, mit der anderen Hand das

Tier festzuhalten, da durch die Berührung des Kleinhirns Zuckungen auftraten. Dem Schnitt in sagittaler Richtung folgten sofort zwei nahezu quere Schnitte nach links und rechts. Dadurch wurde es leicht möglich, den Schädel aufzuklappen und das Gehirn mit einem scharfen Löffel herauszunehmen und in einem Becherglas mit flüssiger Luft sofort tiefzugefrieren.
Dieser Entnahmevorgang dauerte vom Zeitpunkt des Eingehens in das Foramen magnum bis zur Einbringung des Gehirns in flüssiger Luft cirka 15-20 Sekunden.

3.6. Labormethoden

3.6.1. Homogenisieren

Zunächst wurden jeweils cirka 5g Gehirn (ein tiefgefrorenes Gehirn wiegt etwa 1,7g) bei Zimmertemperatur unter ständigem Übergießen mit flüssigem Stickstoff 10-15 min. in einem Porzellantiegel homogenisiert und anschließend sofort für die Analysen abgewogen. Durch die ständige Zugabe von flüssigem Stickstoff war gewährleistet, daß kein Metabolismus in den Proben in Gang kommen konnte, was bei maschineller Zerkleinerung nicht sicher gewesen wäre. Die pulverisierten Gehirne wurden dabei wie folgt aufgeteilt:

1g für Lactat
0,5g für Pyruvat
1g für F-1,6-P_2, DAP,GAP,

Jeder nach Arbeitsvorschrift ermittelte Einzelwert stellt, da jeweils 3 Gehirne zusammen verarbeitet wurden, einen Mittelwert von 3 Tieren dar.

3.6.2. Bestimmung von Lactat (GUTMANN und WAHLEFELD,1974)
Prinzip der Reaktion:

$$\text{L-Lactat} + NAD^+ \underset{}{\overset{LDH}{\rightleftharpoons}} \text{Pyruvat} + NADH + H^+$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf der Seite von Lactat und NAD^+. Zur Verschiebung des Gleichgewichts nach rechts werden Protonen durch alkalisches Reaktionsmedium und Hydrazin abgefangen. Außerdem verwendet man einen hohen NAD-Überschuß.

Lösung 1 : 0,5 M Glycinpuffer, ph 9,0 ; 0,4 M Hydrazin
Lösung 2 : 27 mM NAD
Suspension 3 : LDH =650 U/ml

1g pulverisiertes Gehirn werden in 2 ml cirka 0,6 N eiskalte Perchlorsäure gegeben, mit Plastikspatel gemischt und 10 min. bei 5000 U/min. zentrifugiert. In die Reagenzgläser wird in folgender Reihenfolge pipettiert:
a) Leerwert : 2,00 ml Lösung 1, 0,20 ml Perchlorsäure (0,6 N), 0,20 ml Lösung 2 , 0,020 ml Suspension 3.
Nach dem Mischen werden die Reagenzgläser genau 1 Std. bei 25°C ins Wasserbad gestellt. Danach wird in Glasküvetten von 1 cm Schichtdicke die Extinktion der Probe gegen den Leerwert gemessen. Durch Multiplikation mit dem Faktor 10,1 erhält man den Metabolitgehalt (mmol/g Frischgewicht).

3.6.3. Bestimmung von Pyruvat (CZOK und LAMPRECHT,1974)

Prinzip der Reaktion :

$$\text{Pyruvat} + NADH + H^+ \xrightarrow{LDH} \text{Lactat} + NAD^+$$

Gemessen wird die Extinktionsabnahme von NADH.

Lösung 1 : 0,7 M Trikaliumphosphat
Lösung 2 : 2,5 mM NADH
Suspension 3 : LDH = 900 U/ml

0,5 g Gewebe werden in 2 ml eiskalte, cirka 1,0 N Perchlorsäure eingebracht und 10 min. bei cirka 5000 U/min. zentrifugiert. 1 ml Überstand wird mit 1 ml 0,9% NaCl

verdünnt, 1 ml Lösung 1 wird dazugegeben und das Ganze 15 min. im Eisbad gekühlt. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, 10 min. bei cirka 5000 U/min. 2,00 ml Überstand und 0,20 ml Lösung 2 werden in eine Glasküvette mit 1 cm Schichtdicke gegeben und mit einem Glasspatel gemischt. Messung der Extinktion E_1 bei 366nm. Danach werden 0,020 ml Suspension 3 hinzugegeben. Es wird wiederum mit einem Plastikspatel gemischt und der Stillstand der Reaktion abgewartet. Anschließend erfolgt die Messung der Extinktion E_2.
Berechnung : $\Delta E = E_1 - E_2$, $c = 905 \cdot \Delta E$
Man erhält so den Metabolitgehalt in nmol/g Frischgewicht .

3.6.4. Bestimmung von F-1,6-P_2, DAP und GAP
(MICHAL und BEUTTLER,1974)

Prinzip der Reaktion :

$$\text{F-1,6-P}_2 \xrightarrow{\text{Aldolase}} \text{DAP + GAP}$$

$$\text{GAP} \rightleftharpoons \text{DAP} \quad (\text{TIM})$$

$$\text{DAP + NADH + H}^+ \xrightarrow{\text{GDH}} \text{L-Glycerin-3-P + NAD}^+$$

Gemessen wird die mit der Dehydrierung von NADH verbundene Extinktionsabnahme.

Lösungen :

1 : cirka 69g Kaliumcarbonat mit Wasser ad 100 ml lösen.
2 : 7,7 ml Perchlorsäure (Dichte = 1,67) mit Wasser ad 150 ml verdünnen.
3 : 18,6g Triäthanolamin-hydrochlorid in etwa 200 ml Wasser lösen, 18 ml 2 N Natronlauge und 3,7g EDTA-Na_2-H_2 · 2 H_2O zufügen; mit Wasser ad 250 ml auffüllen.
4 : 7 mg NADH-Na_2 mit Lösung 3 ad 1,5 ml lösen.
5 : Glycerin-3-P-Dehydrogenase : cirka 1,0 mg Protein/ml.
6 : Triosephosphat-Isomerase : cirka 50 mg Protein/ml.
7 : Aldolase : cirka 1,5 mg Protein/ml.
8 : Kaliumdichromat : 1g $K_2Cr_2O_7$ mit Wasser ad 100 ml lösen.

1g pulverisiertes Gehirn wird in 5 ml Perchlorsäure (Lösung 2) gegeben und sofort gemischt. In folgender Reihenfolge pipettiert man in Glasküvetten mit 1 cm Schichtdicke und liest die Extinktion ab :
a) 1,5 ml Lösung 3, 1,5 ml enteiweißte Probe und 0,01 ml NADH-Lösung werden gemischt und es wird die Anfangsextinktion E_1 bei 340 nm nach 3 min. abgelesen.
b) Zugabe von 0,01 ml GDH-Suspension. Wiederum wird gemischt. Nach Ablauf der Reaktion (5-7 min.) Extinktion E_2 ablesen. $\Delta E_{DAP} = E_1 - E_2$.
c) Zugabe von 0,01 ml TIM-Suspension. Mischen. Nach Ablauf der Reaktion (3-5 min.) wird die Extinktion E_3 abgelesen. $\Delta E_{GAP} = E_2 - E_3$.
d) Zugabe von 0,01 ml Aldolase-Suspension 7 . Mischen. Nach Ablauf der Reaktion (6-9 min.) wird die Extinktion E_4 abgelesen . $\Delta E_{F\text{-}1,6\text{-}P_2} = E_3 - E_4$.

Berechnung : DAP : $\Delta E \cdot 0{,}324$ (nmol/g Frischgewicht)
GAP : $\Delta E \cdot 0{,}325$ (nmol/g Frischgewicht)
F-1,6-P_2 : $\Delta E \cdot 0{,}163$ (nmol/g Frischgewicht).

3.6.5. Bestimmung des Feuchtigkeitsgehalts des Gehirns
Das eben entnommene Gehirn wird auf einen Plastikdeckel gelegt und mit diesem gewogen. Die dabei gemessene Masse minus die Masse des Deckels ergibt die feuchte Gehirnmasse m_f.
Nach Übergießen mit flüssigem Stickstoff werden die Gehirne samt Deckeln 72 Std. lyophilisiert. Danach wird erneut Gehirn plus Deckel gewogen, das Deckelgewicht anschließend subtrahiert und man erhält das Gehirntrockengewicht m_t.
Der Feuchtigkeitdgehalt F (%) = $100 - \frac{m_t}{m_f}$.

3.6.6. Bestimmung der Kaliumkonzentration
Zwischen 200-250 mg trockenes Gehirn wurden in 5 ml 0,6 N Perchlorsäure eingewogen, gut gemischt und 10 min. bei 4000 U/min. zentrifugiert. Die Kaliumkonzentration des Überstandes wurde flammenphotometrisch bestimmt und auf 1 kg Trockengewicht umgerechnet.

4. BEMERKUNGEN ZUR STATISTIK

Als statistische Methoden kamen der F-Test nach FISHER (zitiert nach CAVALLI-SFORZA,1972), der t-Test nach GOSSET (Pseudonym : STUDENT,zitiert nach FRANKE,1969), der ASPIN-Test und der U-Test nach WILCOXON,MANN und WHITNEY (zitiert nach SACHS,1971) zur Anwendung.
Das Signifikanzniveau, das in den Versuchen noch als wesentlich angesehen wurde, war $p = 0,05$.
Die Voraussetzungen für den t-Test sind das Vorliegen einer Normalverteilung und die Gleichheit der Stichprobenvarianzen in den einzelnen Gruppen. Die Normalverteilung wurde durch Vergleich der Daten mit einer Wahrscheinlichkeitstabelle für eine Normalverteilung und durch den Symmetrievergleich zu beiden Seiten des Mittelwerts überprüft.
Sodann wurde die Gleichheit der Varianzen der zu vergleichenden Gruppen mit Hilfe des F-Tests überprüft. War eine Varianzgleichheit nicht gegeben, so war die Anwendung des t-Tests im streng mathematisch-statistischen Sinn nicht gegeben. Zur Anwendung kamen dann der ASPIN-Test und der U-Test. Für den ASPIN-Test ist ebenfalls eine Normalverteilung Voraussetzung, jedoch nicht das Vorliegen gleicher Varianzen, wie es der t-Test fordert.
Die Bedingungen für den U-Test sind noch weniger streng als die für den ASPIN-Test, der dann gemacht wurde, wenn keine Normalverteilung vorlag. Dem Vorteil der geringeren Voraussetzungen, die der U-Test fordert, steht der Nachteil seiner geringeren Aussagekraft gegenüber.
In den Abbildungen und Erläuterungen wurde jeweils der t-Test oder ASPIN-Test berücksichtigt, der auf Grund des F-Testes mathematisch angewendet werden mußte.

4.1. Abkürzungen für die statistischen Auswertungen

Im Ergebnisteil der Arbeit werden folgende Abkürzungen für die statistischen Auswertungen angewandt :

$\bar{x}$	Mittelwert
S	Standardabweichung
$S\bar{x}$	Mittlerer Fehler des Mittelwerts
n	Anzahl der Werte pro Gruppe
p^{+}	Signifikanzwahrscheinlichkeit bei homogenen Varianzen
p^{+}	Signifikanzwahrscheinlichkeit bei heterogenen Varianzen
p^{++}	Signifikanzwahrscheinlichkeit bei angewandtem U-Test

5. ERGEBNISSE

5.1. Klinische Beobachtungen und Letalität

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Auswirkungen eines schweren Verbrennungsschocks (ca.20% der Körperoberfläche bei 250°C) auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Gehirns zu ermitteln.

Bevor auf die Veränderungen der einzelnen Stoffwechselgrößen eingegangen wird, müssen einige Bemerkungen zum Verhalten der Tiere gemacht werden. Eine isolierte Betrachtung der Metabolitveränderungen ohne Einbezug der versuchsspezifischen Umstände vermindert die Aussagekraft der Ergebnisse oder verfälscht sie sogar.

Im einzelnen muß vor allen Dingen folgendes berücksichtigt werden:

Die unterschiedliche Letalität: Bei der 12-Std.-Gruppe war sie gleich 0%, nach 48 Std. betrug sie 22,7%, um bei der 14-Tages-Gruppe auf 61,75% anzusteigen.

Nach einigen Beobachtungen der verbrannten Tiere lag der Gipfel der Sterblichkeit zwischen dem 2. und 3. Tag. Diese Tatsache deckt sich mit den Versuchen von DOMRES (1977), der den Gipfel der Sterblichkeit zwischen der 46. und 50. Std. nach dem mit gleichem Modell erzeugten Trauma fand. Diese Beobachtungen stehen auch im Einklang mit klinischen Beobachtungen bei Schwerverbrannten (über 80%), wo der Sterblichkeitsgipfel ebenfalls am 3.-4. Tag zu erwarten ist.

Aus dem Verlauf der Sterbehäufigkeit im zeitlichen Versuchsablauf läßt sich folgendes ableiten:

1.) Nach 12 Std. lebten noch alle Tiere: es wurden also auch die Gehirne derjenigen verwendet, die später verstorben wären. Eigenen Bobachtungen nach waren die Tiere in zum Teil erheblich unterschiedlichem Zustand. Während ein Teil das schwere Trauma zu diesem Zeitpunkt relativ gut tolerierten, waren andere Tiere kalt, zyanotisch,

bewegten sich kaum und zeigten alle Zeichen eines schweren Schocks.
2.) Nach 48 Std. waren 22,7% der Tiere bereits verstorben. Wie schon oben ausgeführt, wurde der Sterblichkeitsgipfel zwischen dem 2. und 3. Tag ermittelt. Es wurden also wieder Gehirne gewonnen von Tieren, deren Tod zu einem beträchtlichen Prozentsatz nur noch eine Frage von Stunden gewesen wäre, die bereits Zeichen der peripheren Kreislaufinsuffizienz aufwiesen. Nicht mehr zu verwenden waren die Gehirne der bereits vor dem Entnahmezeitpunkt verstorbenen Tiere, wodurch die ermittelten Werte als selektiv zu werten sind und die weniger robusten Tiere außer acht lassen. Darin ist auch ein möglicher Grund für die zum Teil erheblichen Standardabweichungen zu suchen.
3.) Nach 14 Tagen waren 61,75% der verbrannten Tiere verstorben, die meisten bis zum 4. Tag. In den restlichen 10 Tagen des Versuchszeitraums verstarben nur noch sehr vereinzelt Tiere. Hier handelt es sich um eine massive Selektion der widerstandsfähigsten Tiere, was bei der Bewertung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt bleiben darf.Diese Tiere zeigten eine deutliche Gewichtsreduktion, deren Grund im gesteigerten Katabolismus zu suchen sind, wie er bei schwerverbrannten Menschen allgemein bekannt ist.

5.2. Verhalten der Fructose-1,6-Diphosphatkonzentration im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Der Gehalt des Gehirns an F-1,6-P_2 erweist sich bei den 12-h-Werten als hochsignifikant vermindert gegenüber den unverbrannten Kontrollen.
Nach 48 Std. beobachtet man ein Ansteigen des F-1,6-P_2 fast bis zur Ausgangshöhe, so daß der Vergleich zwischen Kontrollen und 48-h-Werten nicht mehr signifikante Unterschiede zeigt.

Nach 14 Tagen wird der niedrigste Wert an F-1,6-P_2 gemessen, der gegenüber dem Wert der Kontrollen eine signifikante Verminderung erkennen läßt.
Beim Betrachten der verbrannten Gruppen sieht man einen statistisch signifikanten Wiederanstieg nach 48 Std. gegenüber dem 12-h-Wert.
Der Vergleich des 48-h-Wertes mit dem nach 14 Tagen niedrigen Wert ergibt eine signifikante Verminderung.
Zwischen dem Gehalt an F-1,6-P_2 nach 12 Std. und 14 Tagen besteht kein signifikanter Unterschied, gleichwohl läßt sich ein leichter Rückgang des Gehalts von F-1,6-P_2 feststellen.

	Kontrolle	12 h	48 h	14 d
$\bar{x}$	88,890	82,270	88,149	81,108
$S\bar{x}$	2,055	1,495	3,545	2,351

Kontrolle/12 h $p^+ < 0{,}01$
Kontrolle/14 d $p^+ < 0{,}05$

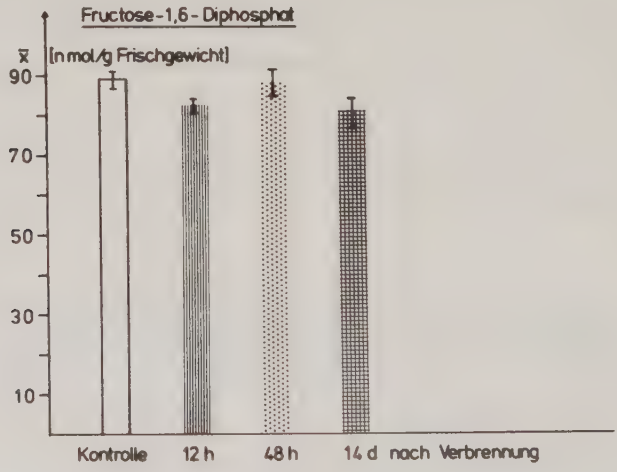


Abbildung 2 : Verhalten der Konzentration von F-1,6-P_2 nach einer Verbrennung mit 250°C. (Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlerer Fehler des Mittelwerts $S\bar{x}$)

5.3. Verhalten der Konzentration von Dihydroxyacetonphosphat im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Beim Vergleich der ermittelten Werte von DAP stellt man nach 12 und 48 Std. einen gegenüber den Kontrollen erhöhten Gehalt im Gewebe fest; aufgrund der großen Standardabweichungen sind diese Erhöhungen nicht signifikant.

Nach 14 Tagen erweist sich der DAP-Gehalt als gegenüber den Kontrollen immer noch leicht erhöht.

Der Vergleich der Verbrennungsgruppen untereinander zeigt die beschriebenen Differenzen, die aber allesamt nicht signifikant sind.

	Kontrolle	12 h	48 h	14 d
$\bar{x}$	67,628	69,533	71,298	69,173
$S\bar{x}$	2,987	2,480	2,726	3,215

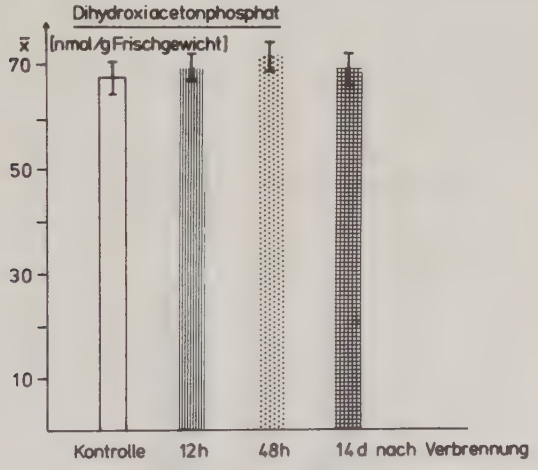


Abbildung 3 : Verhalten der Konzentration von DAP im Rattenhirn nach einer Verbrennung mit 250°C. (Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlerer Fehler des Mittelwerts $S\bar{x}$)

Ein Gehalt des Gehirns an Glycerinaldehydphosphat war mit der beschriebenen Methodik nicht meßbar.

5.4. Verhalten der Lactatkonzentration im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Beim Vergleich des Lactatgehalts der Kontrollen mit den nach 12 Std. erhaltenen Werten ergibt sich eine signifikante Verminderung des Lactatgehalts im Gehirn, während nach 48 Std. die Lactatkonzentration im Gehirn wieder leicht ansteigt und gegenüber den Kontrollen erniedrigt bleibt; diese Erniedrigung ist aber nicht mehr signifikant.

14 Tage nach der Verbrennung wird der niedrigste Lactatspiegel gemessen, der gegenüber den Kontrollen signifikant ist.

Der Vergleich der Gruppen mit Verbrennung untereinander zeigt keine signifikanten Unterschiede.

	Kontrolle	12 h	48 h	14 d
$\bar{x}$	4,236	3,726	3,847	3,638
$S\bar{x}$	0,214	0,154	0,139	0,172

Kontrolle/12 h $p^+ < 0,05$

Kontrolle/14 d $p^+ < 0,05$

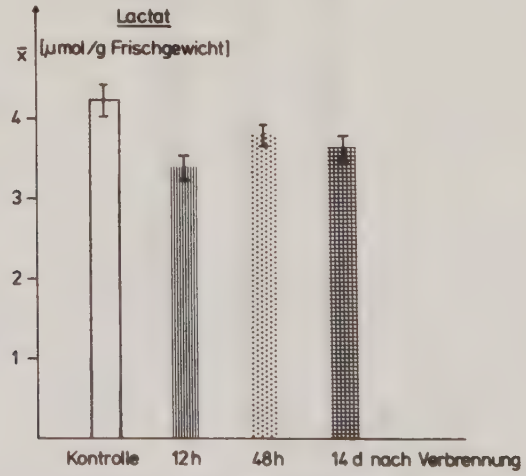


Abbildung 4 : Verhalten der Lactatkonzentration im Rattenhirn nach einer Verbrennung mit 250°C. (Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlerer Fehler des Mittelwerts $S\bar{x}$)

5.5. Verhalten der Pyruvatkonzentration im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Beim Betrachten des Pyruvatgehalts im Gehirn zeigt sich ein Anstieg des Pyruvats 12 Std. nach der Verbrennung gegenüber den Kontrollen, der jedoch nicht signifikant ist.
Nach 48 Std. erweist sich der Pyruvatgehalt im Gehirn im Vergleich zu den Kontrollen als signifikant erniedrigt.
14 Tage nach dem Setzen der Verbrennung wird der niedrigste Pyruvatgehalt gemessen, eine Signifikanz gegenüber den Kontrollen besteht jedoch nicht.
Beim Vergleich der Gruppen mit Verbrennung untereinander ergibt sich zwischen der 12-h-Gruppe und der 14-Tage-Gruppe eine signifikante Verminderung des Pyruvatgehalts.

	Kontrolle	12 h	48 h	14 d
$\bar{x}$	197,576	201,771	175,797	171,046
$S\bar{x}$	14,344	12,956	9,455	7,380

Kontrolle/12 h $p^{++} < 0,05$
12 h/14 d $p^{+} < 0,05$

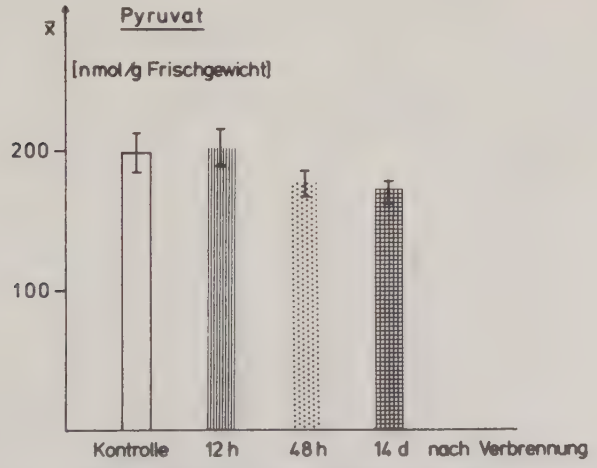


Abbildung 5 : Verhalten der Pyruvatkonzentration im Rattenhirn nach einer Verbrennung mit 250°C. (Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlerer Fehler des Mittelwerts $S\bar{x}$)

6.6. Feuchtigkeitsgehalt des Rattenhirns nach experimenteller Verbrennung

Von allen untersuchten Gruppen hatten die Kontrollen den niedrigsten Wassergehalt im Gehirn.

12 Std. nach der Verbrennung war eine über 1,5%-ige Zunahme des Wassergehalts festzustellen, die sich als statistisch signifikant erwies.

Nach 48 Std. und erstaunlicherweise auch noch nach 14 Tagen liegt der Wassergehalt gegenüber den Kontrollen erhöht vor, im Falle der 14-Tage-Gruppe ist diese Erhöhung signifikant.

Der Vergleich der Verbrennungsgruppen untereinander zeigt zwischen der 12- und 48-h-Gruppe sowie zwischen der 12-h-Gruppe und der 14-Tage-Gruppe signifikante Unterschiede.

	Kontrolle	12 h	48 h	48 d
$\bar{x}$	76,058	77,573	76,121	76,473
$S\bar{x}$	0,125	0,094	0,199	0,085

Kontrolle/12 h	$p < 0,001$
Kontrolle/14 d	$p < 0,02$
12 h/48 h	$p^{+} < 0,01$
12 h/14 d	$p < 0,001$

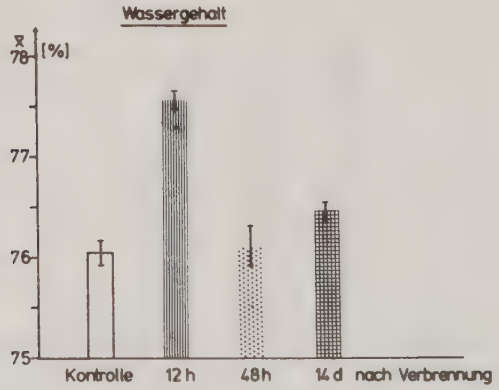


Abbildung 6 : Verhalten des Feuchtigkeitsgehalts im Rattenhirn nach einer Verbrennung mit 250°C. (Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlerer Fehler des Mittelwerts $S\bar{x}$)

5.7. Verhalten der Kaliumkonzentration im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Bei der Betrachtung des Kaliumgehalts im Gehirn stellt man fest, daß der höchste Wert bei den Kontrollen gefunden wird. Nach 12 Std. fällt der Kaliumspiegel im Gehirn stark ab, um 48 Std. nach dem Trauma einen Wiederanstieg zu verzeichnen. Nach 14 Tagen ist der Kaliumgehalt wieder abgefallen, jedoch ist der Abfall nicht so stark wie nach 12 Std..
Der Abfall nach 12 Std. ist signifikant. Der 48-h-Wert bleibt trotz des Wiederanstiegs im Vergleich zu den Kontrollen erniedrigt, allerdings nicht signifikant. Als Ausdruck des neuerlichen Abfalls nach 14 Tagen kann eine signifikante Verminderung des Kaliumspiegels im Gehirn im Vergleich zu den Kontrollen gezeigt werden.
Der Vergleich der Verbrennungsgruppen untereinander zeigt die beschriebenen Variationen, jedoch keine statistisch signifikanten Änderungen.

	Kontrolle	12 h	48 h	14 d
$\bar{x}$	101,745	59,945	80,500	63,750
$S\bar{x}$	14,520	4,865	15,909	7,768

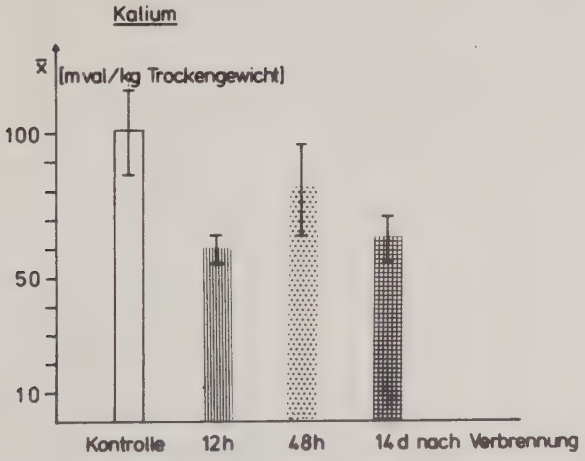


Abbildung 7 : Verhalten der Kaliumkonzentration im Rattenhirn nach einer Verbrennung mit 250°C. (Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlerer Fehler des Mittelwerts $S\bar{x}$)

5.8. Veränderung des L/P-Quotienten nach experimenteller Verbrennung

Der niedrigste Quotient wurde nach 12 Std. ermittelt. Nach 48 Std. übersteigt er den Ausgangswert. In der Spätphase, nach 14 Tagen, erreicht er wieder den Wert der Kontrollen.

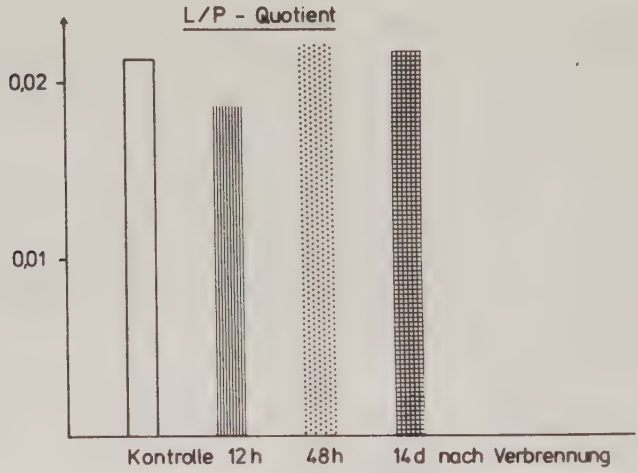


Abbildung 8 : Verhalten des L/P-Quotienten nach einer Verbrennung mit 250° C.

5.9. Tabellarische Darstellung der Versuchsergebnisse

5.9.1. Gehalt von F-1,6-P_2 im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Einzelergebnisse : nmol/g

Kontrolle	12 h	48 h	14 d
96,496	84,760	95,192	67,808
91,280	88,672	86,640	80,848
91,280	71,720	83,456	66,504
92,584	73,024	79,544	88,672
93,888	83,456	67,808	97,800
100,408	79,544	76,936	71,720
62,692	74,328	71,720	92,584
69,112	92,584	63,986	86,064
87,368	87,368	100,408	88,672
99,104	87,368	79,544	86,064
89,976	92,584	80,848	71,720
86,064	78,240	114,752	87,368
100,408	82,152	110,840	82,152
103,016	87,368	116,656	67,800
80,848	87,368	84,760	80,848
87,368	75,632	67,808	
82,152	71,720	83,456	
82,152	75,632	100,408	
91,280	82,152	105,624	
83,456	91,280	92,584	
80,848	88,672		
91,280	74,328		
84,760			
105,624			
$\bar{x}$ 88,890	$\bar{x}$ 82,270	$\bar{x}$ 88,149	$\bar{x}$ 81,108
S 10,069	S 7,015	S 15,855	S 9,847
$S\bar{x}$ 2,055	$S\bar{x}$ 1,495	$S\bar{x}$ 3,545	$S\bar{x}$ 2,351
n 24	n 22	n 20	n 15

5.9.2. Gehalt von DAP im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Einzelergebnisse : nmol/g

Kontrolle	12 h	48 h	14 d
54,432	88,128	64,800	54,432
62,208	72,576	51,840	59,616
64,800	57,024	51,840	88,120
54,432	51,840	75,168	54,432
77,760	51,840	80,352	93,312
51,840	57,024	77,760	82,944
59,616	77,760	64,800	67,392
77,760	77,760	54,432	75,168
82,944	67,392	62,208	82,944
90,720	77,760	59,616	64,800
80,352	75,168	93,312	64,800
59,616	75,168	80,352	51,840
72,576	54,432	82,944	54,432
46,655	57,024	64,800	75,168
82,944	90,720	88,128	67,392
64,800	85,536	82,944	69,984
57,024	64,800	67,760	
98,500	82,944	80,352	
72,576	72,576	77,760	
69,984	75,168	64,800	
51,840	67,392		
54,432	62,208		
	57,024		
$\bar{x}$ 67,628	$\bar{x}$ 69,533	$\bar{x}$ 71,298	$\bar{x}$ 69,173
S 14,013	S 11,896	S 12,194	S 12,862
$S\bar{x}$ 2,987	$S\bar{x}$ 2,480	$S\bar{x}$ 2,726	$S\bar{x}$ 3,215
n 22	n 23	n 20	n 16

5.9.3. Gehalt von Lactat im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Einzelergebnisse : µmol/g

Kontrolle	12 h	48 h	14 d
3,535	2,929	3,727	3,050
3,283	3,030	3,586	2,515
3,303	3,333	4,141	3,060
3,333	3,848	3,383	2,626
2,929	2,374	3,484	3,131
4,848	2,454	2,727	3,383
4,343	2,959	2,707	5,232
6,060	4,949	3,555	4,141
4,747	4,192	4,636	3,788
5,454	4,515	3,686	3,394
5,757	4,740	3,878	2,677
5,656	4,363	4,444	3,939
6,060	4,747	4,090	4,646
4,757	4,161	4,040	3,586
5,454	4,222	5,090	3,798
5,767	3,838	3,989	4,141
5,656	3,141	2,979	4,323
3,555	3,939	4,333	4,060
3,737	3,485	3,838	
3,555	3,394	4,616	
2,879	3,737		
4,673	3,636		
4,596			
$\bar{x}$ 4,236	$\bar{x}$ 3,726	$\bar{x}$ 3,847	$\bar{x}$ 3,638
S 1,027	S 0,728	S 0,624	S 0,732
$S\bar{x}$ 0,214	$S\bar{x}$ 0,154	$S\bar{x}$ 0,139	$S\bar{x}$ 0,172
n 23	n 22	n 20	n 18

5.9.4. Gehalt von Pyruvat im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Einzelergebnisse : nmol/g

Kontrolle	12 h	48 h	14 d
173,760	119,460	179,190	162,900
146,610	135,750	124,890	190,050
217,200	203,625	149,325	146,610
217,200	190,050	108,600	190,050
257,925	119,460	244,350	190,050
244,350	135,750	179,190	190,050
244,350	217,200	124,890	149,325
135,750	217,200	149,325	149,325
244,350	271,500	173,760	
190,050	217,200	203,625	
257,925	230,775	217,200	
203,625	244,350	217,200	
217,200	217,200	162,900	
206,520	206,520	176,475	
217,200	298,650	200,910	
244,350	203,625	200,910	
146,650			
244,350			
$\bar{x}$ 197,576	$\bar{x}$ 201,771	$\bar{x}$ 175,797	$\bar{x}$ 171,046
S 60,860	S 51,826	S 37,822	S 20,876
$S\bar{x}$ 14,344	$S\bar{x}$ 12,956	$S\bar{x}$ 9,455	$S\bar{x}$ 7,380
n 18	n 16	n 16	n 8

5.9.5 Änderung des L/P-Quotienten

Kontrolle	12 h	48 h	14 d
0,0214	0,0185	0,0219	0,0212

5.9.6. Feuchtigkeitsgehalt im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

Einzelergebnisse : %

Kontrolle	12 h	48 h	14 d
75,5855	77,4801	76,2337	76,0120
75,5819	77,9220	74,9284	76,3929
75,9835	77,7932	76,3945	76,6610
75,9171	77,1237	76,3874	76,5769
76,5235	77,4961	75,7092	76,3018
76,1787	77,3377	76,2947	76,7666
76,3099	77,6318	76,7726	76,6110
76,3869	77,7967	76,2451	76,4633
$\bar{x}$ 76,058	$\bar{x}$ 77,573	$\bar{x}$ 76,121	$\bar{x}$ 76,473
S 0,354	S 0,266	S 0,563	S 0,239
$S\bar{x}$ 0,125	$S\bar{x}$ 0,094	$S\bar{x}$ 0,199	$S\bar{x}$ 0,085
n 8	n 8	n 8	n 8

5.9.7. Kaliumgehalt im Rattenhirn nach experimenteller Verbrennung

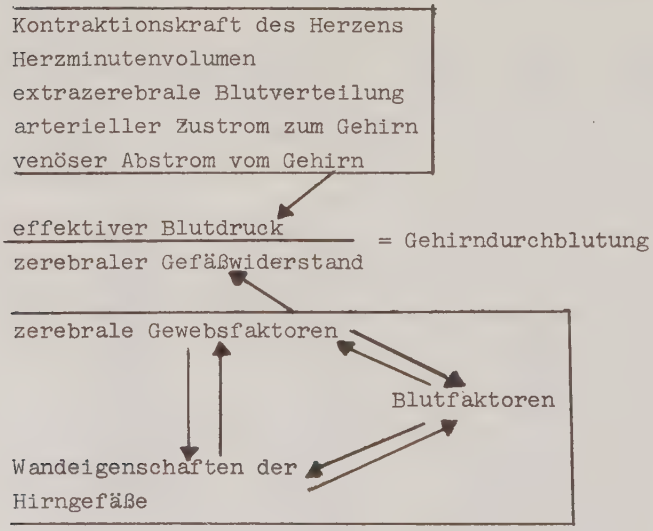
Einzelergebnisse : mval/kg Trockengewicht

Kontrolle	12 h	48 h	14 d
136,20	78,95	161,80	100,85
86,35	53,80	93,80	93,60
88,40	67,80	52,55	56,80
66,60	46,60	68,50	61,95
135,65	66,10	93,90	53,55
57,20	38,85	48,30	39,25
171,80	54,45	52,40	45,25
71,75	73,00	52,75	58,25
$\bar{x}$ 101,745	$\bar{x}$ 59,945	$\bar{x}$ 80,500	$\bar{x}$ 63,750
S 41,020	S 13,745	S 44,945	S 21,945
$S\bar{x}$ 14,520	$S\bar{x}$ 4,865	$S\bar{x}$ 15,909	$S\bar{x}$ 7,768
n 8	n 8	n 8	n 8

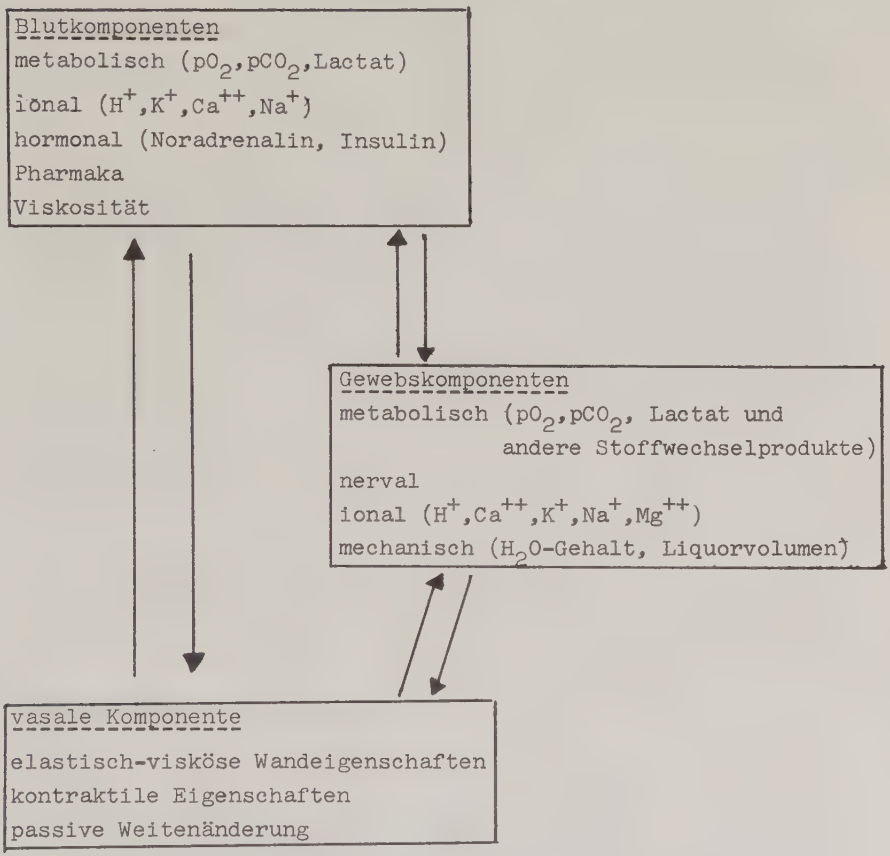
6. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

6.1. Physiologie der Hirndurchblutung

Das Gehirn ist wie kein anderes Organ auf die kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff und Glucose aus dem Blut angewiesen, weswegen die Mechanismen der Hirndurchblutung, ihre Störfaktoren und Beeinflussungsmöglichkeiten bei der Betrachtung der gewonnenen Ergebnisse mit eingehen müssen. Deshalb sollen hier diese Tatsachen kurze Erwähnung finden. Grundsätzlich ist die Hirndurchblutung eine ziemlich konstante Größe, die bei affektiver Belastung oder epileptischen Anfällen bis auf die doppelte Menge gesteigert werden kann (WIECK,1974). Die Hirndurchblutung wird vom Quotienten aus effektivem Blutdruck und zerebralem Gefäßwiderstand bestimmt. Die folgende Abbildung zeigt die Faktoren, die an der Konstanthaltung der Hirndurchblutung beteiligt sind:



Komponenten des zerebralen Gefäßwiderstandes



Auf einzelne Faktoren und die bestehenden Interaktionen soll kurz eingegangen werden:

Arterieller CO_2-Partialdruck : Die Hirndurchblutung nimmt mit steigendem CO_2-Partialdruck zu, CO_2 wirkt also als starker Vasodilatator, allerdings ist die Reagibilität der glatten Muskulatur nicht mehr nachweisbar, wodurch die gegenseitige Beeinflussung verschiedener an der Gehirndurchblutung betei igter Faktoren deutlich wird.

DOMRES (1977) fand bei mit dem selben Modell erzeugten Trauma eine Verminderung des CO_2-Partialdrucks auf 22,7 mm Hg gegenüber 42,8 mm Hg der Kontrollen.

Arterieller und venöser O_2-Partialdruck : Der arterielle O_2-Partialdruck (paO_2) beeinflußt die Hirndurchblutung erst dann merklich, wenn er unter einen kritischen Sollwert von 60 mm Hg sinkt. Kompensatorisch steigt dann die Hirndurchblutung bei gleichbleibendem O_2-Verbrauch an. Auch diese Abhängigkeit ist nicht unbeeinflußt, z.B. verändert eine Sympathektomie die pO_2-Antwortkurve beträchtlich. Noch wichtiger scheint der O_2-Partialdruck im venösen Blut zu sein (normal : pvO_2 34-36 mm Hg). Fällt er unter die Reaktionsschwelle von 25-28 mm Hg, erweitern sich die Hirngefäße, der zerebrale Gefäßwiderstand sinkt. Fällt er unter 19 mm Hg, kommt es zu schweren Funktionsstörungen (z.B. Hirnödem, Atem- und Kreislaufversagen, Bewußtseinsstörungen). Der kritische pvO_2 scheint dadurch bedingt, daß nur noch oberhalb dieses Druckes noch ein ausreichend großes Druckgefälle besteht, daß eine ausreichende O_2-Diffusion zu den Stellen des Bedarfs im umgebenden Gewebe gewährleistet ist. Infolge Hypoventilation oder metabolischer Azidose steigt der kritische pvO_2 aus unbekannten Gründen auf 35-38 mm Hg an. DOMRES (1977) fand bei den verbrannten Tieren einen erhöhten O_2-Partialdruck.

Extrazellulärer pH-Wert : Es konnte gezeigt werden, daß pH-Erniedrigung an der Hirnoberfläche zu Erweiterung, pH-Erhöhung zu Konstriktion der oberflächlich gelegenen Piagefäße führt. Der extrazelluläre pH-Wert wird u.a. vom $paCO_2$ und der HCO_3^--Konzentration im Gewebe bestimmt, nicht aber von der HCO_3^--Konzentration im Blut, da die Blut-Hirn-Schranke für Bicarbonat im Gegensatz zu CO_2 praktisch impermeabel zu sein scheint. Diese Überlegungen haben zu der Hypothese geführt, daß der pH-Wert im Extrazellulärraum der entscheidende Faktor für die Regulation der Hirndurchblutung ist. Diese Hypothese kann nicht mehr

aufrecherhalten werden, da die pH-Effekte auf die Piagefäße durch die extrazelluläre Kalium- und Calciumkonzentration erheblich modifiziert werden. Von DOMRES (1977) wurde ein posttraumatischer Anstieg des pH auf 7,44 ermittelt.
Arterieller Blutdruck: Unterhalb eines Druckes von 70 mm Hg nimmt die Hirndurchblutung mit steigendem Mitteldruck zu, da die Gefäße druckpassiv erweitert werden. Zwischen 70 und 140 mm Hg bleibt die Hirndurchblutung trotz steigendem Druck konstant, weil der Gefäßwiderstand durch Kontraktion der glatten Muskulatur größer wird (Autoregulation). Dieses Verhalten gewährleistet, daß die Durchblutung in einem weiten Bereich druckunabhängig ist. Erhöhung des CO_2-Partialdrucks (Hyperkapnie), Hypoxie und Gewebsazidose können die Autoregulation aufheben. Andere Größen, die unter pathologischen Bedingungen die Durchblutung beeinflussen können, sind insbesondere das intrakranielle Volumen (Hirnödem!!), der Hämatokrit und Anämie.
Die Bedeutung einer nervösen Steuerung(Sympathicus) und der endogenen Katecholamine für die Hirndurchblutung sind umstritten.

6.2. Bewertung der Ergebnisse der Metaboliten Fructose-1,6-Phosphat und Dihydroxyacetonphosphat:

Die Betrachtung der hier ermittelten Werte muß im Zusammenhang mit den von NÜBEL ermittelten erfolgen (Glucose, ATP, Glucose-6-Phosphat, Fructose-6-Phosphat, Natrium und Wasser). Danach waren posttraumatisch die Glucose im Gehirn erniedrigt und ein Anstieg des G-6-P festzustellen. Die Ursache für diese Erhöhung ist in einer gesteigerten Aktivität der Hexokinase zu suchen (REULEN,1970), bei gleichzeitiger Glycogenolyse in der Leber (NAVARSARDJAN,1975), die vermehrt das zur freien Diffusion befähigte G-6-P liefert. Der ebenfalls gefundene Anstieg von ATP nach der Verbrennung spricht gegen eine O_2-Mangelversorgung des Gehirns. Dies deckt sich mit den von DOMRES(1977) beobach-

teten Erhöhung des pO_2 und der erniedrigung des pCO_2, Hyperventilation und respiratorischer Alkalose. Andere Untersucher (SIDORKIN ai SIDORKIN,1974)fanden einen O_2-Abfall in vielen Geweben, nicht aber im Gehirn, das durch seine mannigfaltigen Regulationsmechanismen vor Hypoxie geschützt erscheint. Bei diesen Untersuchungen fand sich nach 12 Std. eine deutliche Abnahme an F-1,6-P_2 bei gleichzeitiger leichter Zunahme des DAP. Die Abnahme des F-1,6-P_2 kann durch das ebenfalls erniedrigte F-6-P mitbedingt sein. Dies würde für eine Störung der Glycolyse im Bereich der Phosphofructokinase im Sinne einer Hemmung ihrer Aktivität sprechen. Die leicht Erhöhung des DAP wäre damit allerdings noch nicht erklärt. Eine Möglichkeit wäre die Aktivierung der Diphosphofructaldolase.
Die Untersuchung der Glycolyse in anderen Geweben (DOMRES,1977) zeigte nach 12 Std. in allen untersuchten Geweben einen Abfall sowohl von F-1,6-P_2 als auch von DAP. Dies wird vom Autor dahingehend interpretiert, daß es durch die periphere Minderdurchblutung gleichzeitig zu einer Mangelversorgung mit Sauerstoff, Glucose und Insulin kommt.
48 Std. nach dem schweren Trauma zeigt sich das F-1,6-P_2 wieder fast auf dem Ausgangswert, DAP ist leicht erhöht gegenüber den Kontrollen. Dies könnte dafür sprechen, daß zu diesem Zeitpunkt die Glycolyse nicht mehr wesentlich gestört ist, und, zusammen mit der von NÜBEL gefundenen ATP-Erhöhung nach 48 Std. betrachtet, auf ausreichende Sauerstoffversorgung des Gehirns hindeuten. Dieses wird auch durch die Ergebnisse anderer Autoren gestützt. So wurde die Bestimmung der Durchblutung mit Xe^{133} nach Verbrennung durchgeführt (SOLUGUB et al,1976), wobei sich die periphere Durchblutung stark verringerte, im Gegensatz dazu die Hirndurchblutung stark anstieg und erst präterminal steil abfiel. Gestützt werden diese Befunde durch die Untersuchung der Glycolyse in den Geweben (DOMRES,1977), wo nach 48 Std. ein weiterer Abfall an F-1,6-P_2, in fast allen Fällen begleitet von einem

parallel dazu verlaufenden Abfall des DAP, gefunden wurde.

14 Tage nach der Verbrennung, die nur von 39,25% der Tiere erreicht wurden, zeigt sich der niedrigste Gehalt an F-1,6-P_2. DAP ist gegenüber dem Ausgangswert leicht erhöht. Dieser Befund könnte eine Erklärung im Rahmen des nach Verbrennung extrem gesteigerten Stoffwechsels finden. Alle überlebenden Tiere zeigten eine starke Gewichtsabnahme, die durch Katabolismus und Gluconeogenese gewährleistete Versorgung scheint erschöpft. Interessant wäre hier der Vergleich mit den Verhältnissen in den Organen; hierzu liegen leider keine Ergebnisse vor.

6.3. Bewertung der Ergebnisse der Metaboliten Lactat und Pyruvat

12 Std. nach der schweren Verbrennung wird im Gehirn ein starker Abfall des Gehalts an Lactat gefunden. Die Pyruvatkonzentration ist dagegen leicht erhöht, der L/P-Quotient sinkt von 0,0214 auf 0,0185. Dieser Wert des L/P-Quotienten steht in Widerspruch zu Ergebnissen, die zu dieser Zeit unter den gleichen Versuchsbedingungen den Maximalwert im Blut ermittelten (BRUCKER,1977). Dort war bei 100°C Verbrennungstemperatur ein Anstieg des Lactats und des Pyruvats festzustellen, bei 250°C vor allem ein hoher Lactatanstieg. Der L/P-Quotient fiel nach dem Maximum der 12. Std. wieder langsam ab. Bei der vorliegenden Untersuchung, die die Verhältnisse nach 14 Tagen mit einbezieht, wird dagegen in der Frühphase der niedrigste Wert gefunden. Dem Minimum nach 12 Std. folgt eine Normalisierung des Quotienten nach 48 Std. und nach 14 Tagen.

Die Senkung des Gehalts an Lactat und die leichte Erhöhung des Pyruvats und der minimale L/P-Quotient bedürfen der Interpretation : Von HUCKABEE (1958) wurde festgestellt, daß der L/P-Quotient im Blut eine außerordentlich konstante Größe darstellt, die auch bei Lactat- und Pyruvatanstieg gleich groß bleibt. Einen erhöhten Quotienten fand er nur unter Bedingungen, in denen der Körper eine Sauerstoffschuld eingeht(Exzesslactat).

HUCKABEE

postulierte aufgrund der Fähigkeit des L/P-Systems, frei durch Zellwände zu permeieren, daß der L/P-Quotient den Reduktionszustand des NAD/NADH-Systems widerspiegelt. Andere Untersuchungen (MCGINTY,1928), die den arteriellen Lactatgehalt im Gehirn mit dem venösen verglichen, erbrachten bei einem Teil der Untersuchten niedrigere venöse Werte, woraus geschlossen werden kann, daß Lactat aus dem Blut in das Gehirn diffundiert ist und dort verstoffwechselt wurde.
Bei einem Teil der Untersuchten fanden sich die umgekehrten Verhältnisse, woraus geschlossen werden kann, daß es vor allem bei einem hohen Anfall von Lactat aufgrund der freien Diffusion zu einem Einstrom in das Blut kommt. Damit wäre eine mögliche Erklärung für die Senkung des Lactatgehalts gegeben. Nicht unerwähnt bleiben darf in diesem Zusammenhang das Ergebnis von VON HOLT et al.,(1961),der herausfand,daß unter physiologischen Verhältnissen 12% und unter Hungerbedingungen bis zu 50% der Blutglucose von Lactat und Pyruvat geliefert werden können. Dieser von MEYERHOF und MEIER(1924)für den Muskel postulierte Mechanismus konnte durch diesbezügliche Untersuchungen (HOLMES and ASHFORD,1930) für das Gehirn nicht bestätigt werden.
Eine Beteiligung des geringen Vorrats an Glycogen im Hirn am Stoffwechselgeschehen wird nicht gefunden (TAKAHASHI,1924).
Nach 48 Std. haben sich die Verhältnisse geändert: das nach 12 Std. erhöhte Pyruvat ist stark abgefallen, das Lactat wieder leicht angestiegen, der L/P-Quotient ist gegenüber dem Wert der Kontrollen kaum erhöht, gegenüber dem Minimalwert jedoch deutlich höher. Dies läßt sich dahingehend interpretieren, daß wieder normale Verhältnisse in Bezug auf den L/P-Quotienten herbeigeführt werden sollen. Daraus kann geschlossen werden, daß die Integrität des Enzymsystems im Lactat- und Pyruvatbereich vom

posttraumatischen Schock nicht wesentlich beeinträchtigt zu sein scheint (SELIGMAN et al.,1947). Daneben kommt auch ein vermehrter Umsatz von Pyruvat im Citronensäurezyklus in Betracht, obwohl DOLECEK und MAHAFFEY (1970) eine Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung in der Leber postulierte. Die hier gewonnenen Ergebnisse lassen angesichts des erhöhten ATP-Gehalts einen solchen Mechanismus für das Gehirn unwahrscheinlich erscheinen.
Nicht unerwähnt bleiben darf in diesem Zusammenhang, daß es nach einer Verbrennung zur Lipolyse mit vermehrter Ketonkörperbildung kommt, die zum Teil auch im Gehirn als Brennstoff dienen können. Eine weitere Möglichkeit der Ketonkörpererhöhung kann in der vermehrten Bildung von Acetyl-CoA aus Pyruvat vermutet werden.
Die Verhältnisse nach 14 Tagen zeigen, wie die gewonnenen Ergebnisse von NÜBEL (in Vorbereitung) für Glucose und ATP offenlegen, einen dem Ausgangswert sehr nahekommenden Gehalt im Gehirn.
In dieser Arbeit wurde zu diesem Zeitpunkt das niedrigste Lactat und ebenfalls das niedrigste Pyruvat ermittelt, der L/P-Quotient ist gegenüber dem 48-h-Wert etwas höher. Da aufgrund technischer Probleme sowie der hohen Letalität in dieser Gruppe die Anzahl der Pyruvatwerte nicht sehr groß ist, müssen diese Pyruvatwerte und der L/P-Quotient mit Vorsicht betrachtet werden. Sie können im Zusammenhang mit der Erschöpfung der Reserven aus der Gluconeogenese als Ausdruck der durch die Verbrennung hervorgerufenen Auszehrung, aber auch des Fortschreitens der Heilung gesehen werden.

6.4. Bewertung der Ergebnisse des Kalium- und Feuchtigkeitsgehalts

Im Gegensatz zum Natrium, das nach der Verbrennung nur geringe Schwankungen zeigt (NÜBEL, in Vorbereitung), läßt sich für den Kaliumspiegel im Gehirn nach 12 Std. ein deutlicher Abfall feststellen. Der Wassergehalt ist nach dieser Zeit hingegen deutlich erhöht.

Im Gefolge einer schweren Verbrennung kommt es in der Frühphase zur Plasmaexsudation in das verbrannte Gebiet. Gleichzeitig entwickeln sich Ödeme nahezu aller Organe. In diesem Zusammenhang kommt es auch zum Hirnödem. Eine Untersuchung von 30 Verbrennungsfällen ergab in 8 obduzierten Fällen ein Hirnödem (ARGAMASO,1967). Eine experimentelle Arbeit, bei der Ratten mit 60°C heißem Wasser der Körper verbrüht wurde, erbrachte, obwohl es sich um ein im Vergleich zu dieser Arbeit geringeres Trauma handelte, eine deutliche Zunahme des Wassergehalts im Hirn (VAN CANEGHEM et al.,1973). Als Ursachen werden in der Literatur folgende Tatsachen angeschuldigt :

1)eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität (BAETHMAN et al.,1970)
2)ein starker Anstieg des Histamins (FAZEKAS et al.,1973)
3)ein "Verbrennungstoxin" (SCHÖNENBERGER et al.,1973)
4)Insuffizienz der Na-K-Pumpe (BAETHMAN et al.,1970)
5)Osmotische Ungleichgewichte (ARIEFF et al.,1973; PROCKOP,1971)

Möglicherweise ist die Ursache für die Erniedrigung des normalerweise hauptsächlich intrazellulär lokalisierten Kaliums darin zu suchen, daß das Zusammenwirken der gestörten Permeabilität und der gleichzeitigen Störung der Na-K-Pumpe zu einem Verlust an Kalium im Gehirn durch Abtransport mit dem Blut hervorgerufen wird. Eine Untersuchung des Wasser- und Elektrolytgehalts bei Patienten mit Hirnödem (REULEN undFREI,1970) ergab, wie in der vorliegenden Arbeit, eine Kaliumverminderung.
Eine Natriumerhöhung um 10% nach 10 min. und um 20% nach 1 Std. bei zu 80% verbrühten Mäusen wurde ebenfalls gefunden (DAY and LEAPE,1972).
Bei einer Untersuchung der Elektrolyt- und Metabolitveränderungen bei Abkühlung auf 4°C (MENDLER,1968) fand sich ein mit steigendem Wassergehalt einhergehender linearer Anstieg des Natriumgehalts. Als Ursache wird darin der

Mangel an freier Energie für den Transport angeschuldigt, wobei die Wasser- und Natriumeinlagerung weitgehend unabhängig vom Gehalt an energiereichen Metaboliten sein soll. Darauf läßt auch ein in dieser Untersuchung angeführter Befund schließen, wonach unter normothermen Bedingungen die Ödembildung erst einsetzt, wenn der ATP-Gehalt über längere Zeit um 80% der Norm gesenkt war. Da dies die Ergebnisse von NÜBEL (in Vorbereitung) nicht zeigten, kann dies nicht die Hauptursache der Ödementstehung sein,

7. ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem bereits Untersuchungen über den Stoffwechsel im Blut und in den Organen Skelettmuskel, Herz, Niere und Leber (DOMRES,1977) nach einem standardisierten Verbrennugstrauma vorliegen, bestand das Ziel dieser Arbeit darin, die Reaktion des Gehirns als zentralem Organ auf eine schwere Verbrennung zu untersuchen.
Gemessen wurden die Konzentrationen von Fructose-1,6-Diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat, Lactat, Pyruvat, Wasser und Kalium im Gehirn zu verschiedenen Zeiten.
Die zum Versuch verwendeten 467 männlichen Ratten vom Stamm Wistar mit einem Durchschnittsgewicht von 302g wurden dazu in 4 Gruppen eingeteilt:

1) Kontrollgruppe (unverbrannt)
2) 12-h-Gruppe (Gehirnentnahme nach 12 Std.)
3) 48-h-Gruppe (Gehirnentnahme nach 48 Std.)
4) 14-Tage-Gruppe (Gehirnentnahme nach 14 Tagen)

Den Tieren wurde nach vorheriger Narkose (Pentobarbital) und anschließender Rasur die Haut von Bauch und Rücken mit einem 250°C heißen Kupferstempel verbrannt. Die entnommenen Gehirne wurden in flüssiger Luft sofort tiefgefroren und anschließend laborchemisch aufgearbeitet. Die gewonnenen Werte wurden statistisch mit Hilfe des F-Tests nach FISHER, des t-Tests nach GOSSET, des ASPIN-Tests sowie des U-Tests untersucht.
Die Letalität der Tiere betrug bei der Kontrollgruppe 0%, zwischen 12 und 48 Std. stieg sie auf 22,7% und betrug schließlich nach 14 Tagen 61,75%.
Das Gewicht der Tiere nahm ab : Bei der 12-h-Gruppe um 4%, bei der 48-h-Gruppe um 8,5% und nach 14 Tagen um 11,4%.
Die Konzentration von F-1,6-P_2 war 12 Std. nach der Verbrennung hochsignifikant vermindert gegenüber den Kontrollen, um nach 48 Std. fast den Ausgangswert zu erreichen. Nach 14 Tagen wurde der insgesamt niedrigste Gehalt an F-1,6-P_2 gemessen, der gegenüber der Kontrolle signifikant war.

Bei der Betrachtung der erhaltenen Werte von DAP zeigt sich eine Erhöhung nach 12 und 48 Std., die jedoch beidesmal nicht signifikant ist. 14 Tage danach ist die DAP-Konzentration wieder leicht abgefallen, gegenüber dem Kontrollwert jedoch noch leicht erhöht.
Die Lactatwerte fallen nach 12 Std. signifikant ab und steigen nach 48 Std. wieder etwas an, um nach 14 Tagen den niedrigsten Stand zu erreichen, der gegenüber den Kontrollwerten signifikant ist.
Die Pyruvatkonzentration steigt nach 12 Std. leicht an (nicht signifikant), um nach 48 Std. gegenüber den Kontrollen abzufallen. 14 Tage nach dem Trauma wird eine weitere signifikante Verminderung des Pyruvatgehalts gegenüber den Kontrollen beobachtet.
Der L/P-Quotient ist nach 12 Std. stark erniedrigt, nach 48 Std. steigt er leicht über den Ausgangswert, nach 14 Tagen ist er fast auf dem Normalwert.
Die Kaliumwerte nach 12 Std. zeigen eine signifikante Erniedrigung, nach 48 Std. einen Wiederanstieg, der allerdings unter dem Ausgangsniveau bleibt und nach 14 Tagen wiederum einen signifikanten Abfall.
Der Feuchtigkeitsgehalt der Gehirne war nach 12 Std. signifikant erhöht, nach 48 Std. und auch noch nach 14 Tagen ist der Feuchtigkeitsgehalt gegenüber den Kontrollen erhöht, der 14-Tage-Wert sogar signifikant.

Die starke Erniedrigung des F-1,6-P_2 nach 12 Std. legt eine Störung der Enzymaktivität der Phosphofructokinase zu diesem Zeitpunkt nahe, die leicht erhöhten DAP-Werte nach 12 und 48 Std. könnten durch eine gesteigerte Aktivität der Diphosphofructaldolase bedingt sein. Die fast vollständige Normalisierung des F-1.6-P_2-Werts nach 48 Std. spricht, im Zusammenhang mit den von NÜBEL (in Vorbereitung) gefundenen Ergebnissen für eine posttraumatisch gestörte Glycolyse und gegen Sauerstoffmangel.
Der niedrige Gehalt an F-1,6-P_2 und die gegenüber dem Ausgangswert leicht erhöhte Konzentration von DAP können

im Rahmen des posttraumatisch extrem gesteigerten Stoffwechsels und der Erschöpfung der Glycogenreserven erklärt werden.

Die Senkung des Lactatgehalts bei gleizeitig erhöhtem Pyruvat nach 12 Std. spricht gegen Sauerstoffmangel zu dieser Zeit, wogegen der maximal erhöhte L/P-Quotient, Indiz für Sauerstoffmangel, in diesem Zusammenhang am ehesten den Zustand peripherer Hypoxie widerspiegelt. Nach 48 Std. deutet alles auf eine Normalisierung von Lactat, Pyruvat und L/P-Quotienten, woraus geschlossen werden kann, daß die Integrität des Enzymsystems nicht nachhaltig beeinträchtigt zu sein scheint.

Die nach 14 Tagen gemessenen niedrigsten Lactat- und Pyruvatwerte müssen wie die gewonnen F-1,6-P_2- und DAP-Werte als Ausdruck der durch massiv katabolen Stoffwechsel bedingten Kohlenhydratverarmung des Organismus angesehen.

Die erniedrigten Kaliumwerte wie auch der erhöhte Feuchtigkeitsgehalt können durch die allgemeine Permeabilitätserhöhung bedingt sein.Denkbar sind auch Membranschäden und osmotische Ungleichgewichte, die zum Ausströmen von Kalium in das Blut und damit zum Abtransport führen.

Die hier für das Gehirn gefundene Ödemneigung sollte in diesem Zusammenhang noch im einzelnen untersucht werden.

Die erniedrigte Glucosekonzentration bei gleichzeitig erhöhtem ATP (NÜBEL,in Vorbereitung),die erniedrigte Konzentration an F-1,6-P_2 und Lactat könnten für eine posttraumatische Aktivitätsminderung des Gehirns sprechen.

Dieser Frage soll jetzt anhand von EEG-Untersuchungen an schwerverbrannten Patienten nachgegangen werden.

8. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym A
ADP	Adenosin-5'-diphosphat
AMP	Adenosin-5'-phosphat
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
c-AMP	cyclo-Adenosin-5'-phosphat
DAP	Dihydroxyacetonphosphat
Fuc	Fucose
F-1-P	Fructose-1-Phosphat
F-6-P	Fructose-6-Phosphat
F-1,6-P	Fructose-1,6-Diphosphat
GAL	Galactose
GAP	Glycerinaldehydphosphat
GDH	Glycerol-3-Phosphat-Dehydrogenase
Glc	Glucose
G-6-P	Glucose-6-Phosphat
LDH	Lactatdehydrogenase
NAD	Nicotinamidadenindinucleotid
NADH	Reduziertes NAD
NANA	N-Acetylneuraminsäure
TIM	Triosephosphat-Isomerase

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. ARGAMASO,R.V.: Mortality and prognosis of burns. Canad.Med.Ass.J. 97, 445-449 (1967)
2. ARIEFF,A.I. and C.R.KLEEMAN: Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas; effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. J.Clin.Invest. 52, 571-583 (1973)
3. ARIEFF,A.I.,DOERNER,T.,ZELIG,H. and S.G.MASSRY: Mechanisms of seizures and coma in hypoglycemia; evidence for a direct effect of insulin on electrolyte transport in brain. J.Clin.Invest. 54, 654-663 (1974)
4. BAUER,F.E.: Untersuchungen des Fettstoffwechsels nach experimenteller Verbrennung. Med.Diss. Tübingen 1977
5. BAETHMANN,A.,BRENDEL,W.,KOCZOREK,Kh.-R. und R.ENZENBACH: Pathophysiologie des traumatischen Hirnödems. Dtsch.Med.Wochenschrift 18, 1020-1024 (1970)
6. BERNSTEIN,N.R.: The psychiatrist's role in the treatment of burn patients In: Research in burns. Ed. by MATTER,P., BARCLAY,T.L. and Z.KONICKOVA. Bern:Huber 1971
7. BING,R.J.: Cardiac metabolism. Physiol.Rev. 45, 171 (1965)
8. BIRKE,G.,CARLSON,L.A.,VON EULER,U.S.,LILJEDAHL,S.-O. and L.-O.PLANTIN: Studies on burns: XII:Lipid metabolism, catecholamine excretion, basal metabolic rate and water loss during treatment of burns with warm dry air. Acta Chir.Scand. 138, 321-333 (1972)
9. BRUCKER,H.F.:Verhalten von Lactat, Pyruvat und der Harnsäure nach tierexperimenteller Verbrennung bei 100°C und 250°C. Med.Diss. Tübingen 1977
10. BUDDECKE,E.: Grundriß der Biochemie. 5.Aufl. Berlin New York 1977

11. CALDWELL,F.T.,OSTERHOLM,J.L.,SOWER,N.D. and C.A.MOYER: Metabolic response to thermal trauma of normal and thyroprivic rats at three environmental temperatures. Ann,Surg. 150, 976-988 (1959)

12. CANEGHEM,P.van,STEIN,F. et M.-L.BEAUMARIAGE: Modification des taux de neuraminidase et d'acide sialique dans le cerveau de rat brulé. Pathologie-Biologie 21, 689-692 (1973)

13. CAVALLI-SFORZA,L.: Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. 3.Aufl. Stuttgart: Fischer 1972

14. CUTHBERTSON,D.P.: Modern review of the disturbed metabolism consequent on thermal burning. J.roy.Coll.Surg.Edinb. 15, 239-249 (1970)

15. CZOK,R. und W.LAMPRECHT in H.U.BERGMEYER: Methoden der enzymatischen Analyse. 3.Aufl.Weinheim:Chemie 1974

16. DAVIES,J.W.L.,LILJEDAHL,S.-O. and G.BIRKE: Protein and energy metabolism in burned patients treated in a warm (32°C) or cool (22°C) environment. In: Research in burns. Ed. by MATTER,P., BARCLAY,T.L. and Z.KONICKOVA. Bern:Huber 1971

17. DAY,C. and L.L.LEAPE: Tissue sodium concentration after thermal injury. The Journal of Trauma 12, 1063-1065 (1972)

18. DOLEČEK,R. and W.MAHAFFEY: The uncoupling phenomenon and metabolic blocks after burns. Acta Chir. plast.(Praha) 12, 217-222 (1970)

19. DOLECEK,R.,ENDRYAS,L.,KALINA,J.,KLABUSAY,L. and A.TICHY: Metabolic response of the burned organism. Springfield:Thomas 1969

20. DOMRES,B.: Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels nach experimentellem Verbrennungstrauma. Med.Hab.Schr.Tübingen 1977

21. ENGEL,F.L.: The signifikance of the metabolic changes during shock.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 55, 381-391 (1952)

22. ERICI,J.: Effect of environmental temperature on the rate of wound healing.
Acta Chir.Scand. 67,345-347 (1957)

23. FAZEKAS,I.G.,KOSA,F.,VIRAGOS-KIS,E. und A.BASCH: Untersuchung des Histamingehalts im Gehirn der Ratte nach experimentellen Verbrennungen.
Z.Rechtsmed. 73, 149-157 (1973)

24. FEIGIN,I. and N.POPOFF: Neuropathological changes late in cerebral edema: The relationship to trauma, hypertensive disease and Binswanger's disease.
J.Neuropath.Exp.Neurol. 22, 500-511 (1963)

25. FRANKE,H.: Manuskript und Vortrag. Stilfibel für Mediziner. 2.Aufl. Stuttgart:Thieme 1969

26 FRIEDMAN,A.H. and C.WALKER: Rat brain amines, blood histamine and glucose levels in relationship to circadian changes in sleep induced by pentobarbitone sodium.
J.Physiol. 202, 133-146 (1969)

27. GUMP,F.E. and J.M.KINNEY: Energy balance and weight loss in burned patients.
Arch.Surg. 103, 442 (1971)

28. GUTMANN,I. und A.W.WAHLEFELD in H.U.BERGMEYER: Methoden der enzymatischen Analyse.
3.Aufl.Weinheim:Chemie 1974

29. HARRISON,H.N.,MONCRIEFF,J.A.,DUCKETT,J.W. and A.D.MASON: The relationship between energy metabolism and water loss from vaporisation in severely burned patients.
Surg. 56, 203-211 (1964)

30. HETTICH,R.: Quantitative Untersuchungen der Mikrozirkulationsstörung und der Ödembildung nach experimentellen Hautverbrennungen.
Med.Hab.Schr.Tübingen 1977

31. HINTON,P.: Biochemical changes in burned patients. Postgraduate Medical Journal 48, 144-147 (1972)
32. HOLMES,E.G. and C.A.ASHFORD: Lactic acid oxydation in brain with reference to the "Meyerhof Cycle". Biochem. 24, 1119-1127 (1930)
33. HOLT,C.H.VON,SCHMIDT,A.,FELDMANN,H. und L.HALLMANN: The metabolism of blood glucose. Biochem.Z. 334, 524-533 (1961)

34. HUCKABEE,W.E.: Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic Metabolism.I.:Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. J.Clin.Invest. 37, 244-254 (1958)
35. HUCKABEE,W.E.: Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism.II.: Exercise and formation of O_2-debt J.Clin.Invest. 37, 255-263 (1958)
36. HUGHES,J.R. and J.J.CAYAFFA: Seizures following burns of the skin.I.Review of the literature. Diseases of the nervous system 34, 203-211 (1973)
37. KARLSON,P.:Kurzes Lehrbuch der Biochemie. 9.Aufl. Stuttgart:Thieme 1974
38. KEIDEL,W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. 4.Aufl. Stuttgart:Thieme 1975
39. KOEPKE,G.H.:Polyneuropathy in burns. In:Research in burns. Ed. by MATTER,P., BARCLAY,T.L. and KONICKOVA,Z. Bern:Huber 1971
40. KOSLOWSKI,L.: Die Verbrennungskrankheit. Deutsch.Med.Wschr. 88, 233-239 (1963)
41. KOSLOWSKI,L.: Der Wandel der Infektion als Krankheitsfaktor und Todesursache nach Verbrennungen. Langenbeck Arch.Klin.Chir. 304, 672-675 (1963)
42. KOSLOWSKI,L.: Zur Pathophysiologie und Allgemeinbehandlung schwerer Verbrennungen - neuere Einsichten und Erfahrungen. Chirurg 41, 385-390 (1970)

43. KOSLOWSKI,L.: Die Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit im Lichte neuerer Forschungsergebnisse. Langenbeck Arch.Klin.Chir. 329, 880-888 (1971)

44. KOSLOWSKI,L. und F.KRAUSE: Kälte und Wärme. In: SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie. 3.Aufl. Stuttgart: Thieme 1976

45. KOSLOWSKI,L. und B.DOMRES: Verbrennungen und Verbrühungen. In: KORTING,G.W.: Dermatologie in Praxis und Klinik, Band II. Stuttgart:Thieme 1979

46. LEPAGE,G.A.: Biological energy transformation during shock as shown by tissue analysis. Am.J.Physiol. 146 267-281 (1946)

47. LIEBERMAN,Z.H. and J.M.LANSCHE: Effects of thermal injury on metabolic rate and insensible water loss in the rat. Surg.Forum 7, 83-88 (1956)

48. LOO,H.M.VAN DE: Über den Metabolitgehalt von Glucose, Fructose-1,6-Diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat, Glycerinaldehydphosphat, Pyruvat Lactat und Adenosintriphosphat im Muskel, in der Leber, in den Nieren und im Herz der Ratte in der Schockphase nach experimenteller Verbrennung bei 250°C. Med.Diss. Tübingen 1976

49. LUTZ,H. und R.KLOSE: Pathophysiologie des Schocks Mschr. Kinderheilkunde 122, 101-106 (1974)

50. MCGINTY,D.A.: The regulation of respiration. XXV.Variations in the lactic acid metabolism in the intact brain. Am.J.Physiol. 88, 312-325 (1929)

51. MENDLER,N.:Elektrolyt- und Metabolitveränderungen im Gehirn der Ratte nach Kühlung auf 4-2°C mit einer Herzlungenmaschine Zschr. f.die ges. exp. Med. 146, 206-225 (1968)

52. MESHAN,W.H.,VAN ROTTEM,R.,GOLDMAN,A. and R.MEYER : Biological energy transformation during shock as shown by blood chemistry Am.J.Physiol. 145, 83-103 (1945)

53. MEYERHOF,O. und R.MEIER: Über den Milchsäurestoffwechsel im lebenden Tier. Arch. f. d. ges. Physiol. 204, 448 (1924)

54. MICHAL,G. und H.-O.BEUTTLER in H.U.BERGMEYER: Methoden der enzymatischen Analyse. 3,Aufl.Weinheim:Chemie 1974

55. MIGONE,L.: Metabolische Aspekte des Schocks. In: Shock:Pathogenesis and therapie. Ed. by K.D.BOCK NY :Springer 1962

56. NAVASARDIAN,G.A. y SHEPOT'KO,A.I.: Uglevodno-fosforny'i obmen v golovnom mozge pri ozhogovom shoke. Zh.Eksp.Klin.Med. 15, 10-14 (1975)

57. NÜBEL,C.: Über den Energiestoffwechsel des Gehirns nach experimenteller Verbrennung unter besonderer Berücksichtigung von Adenosintriphosphat, Glucose, Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat. Med.Diss. Tübingen (in Vorbereitung)

58. PAVLOVSKÝ,P. and P.POKORNÁ: Psychopathologic phenomena and their treatment in burns. In:Research in burns. Ed. by MATTER,P., BARCLAY,T.L. and KONICKOVA,Z. Bern: Huber 1971

59. PEARSON,E. and A.S.SOROFF:Influence of environment on energy and protein metabolism. In:Research in burns. Ed. by MATTER,P., BARCLAY,T.L. and Z.KONICKOVA. Bern:Huber 1971

60. PENNISI,V.R.,DEATHERAGE,J.,TEMPLETON,J. and A.CAPOZZI: The psychogenic dependency of the acute burn patient. In:Research in burns. Ed. by MATTER,P., BARCLAY,T.L. and Z.KONICKOVA. Bern:Huber 1971

61. PIETSCH,G.,ROSE,E.,BÖHLAND,W.,RIEDÈBERGER,J., und D.SAUER: Stoffwechselveränderungen nach thermischen Verletzungen.
Z.Aerztl.Foertbildung. 70, 873-877 (1976)

62. POLLERT,B.: Verhalten von Citrat, Isocitrat, Ketoglutarat und der Isocitratdehydrogenase nach tierexperimenteller Verbrennung mit 100°C und 250°C.
Med.Diss, Tübingen 1978

63. PROCKOP,L.D.: Hyperglycemia, polyol accumulation and increased intracranial pressure.
Arch.Neurol. 25, 126-140 (1971)

64. PRUITT,B.A. and J.A.MONCRIEF: Current trends in burn research, part II.
J.Surg.Research 7, 332-347 (1967)

65. REULEN,H.J.;Energetische Störungen des Kationentransportes als Ursache des intracellulären Hirnödems.
Acta Neurochir.(Wien) 22, 129-166 (1970)

66. REULEN,H.J. und H.J.FREI: Energiestoffwechsel und Flüssigkeitsverschiebungen im Gehirn während des Schocks.
In: ZIMMERMANN,W.E. und I.STEIB: Schock. Stoffwechselveränderungen und Therapie.
Stuttgart, New York:Schattauer 1970

67. REULEN,H.J.,MEDZIHRADSKY,F.,ENZENBACH,R.,MARGUTH,F. and W.BRENDEL: Electrolytes,fluids, and energy metabolism in human cerebral edema.
Arch.Neurol. 21, 517-525(1969)

68. RUBNER,M.: Über den Einfluß der Körpergröße auf Stoff- und Kraftwechsel.
Z.Biol. 19, 535-563 (1883)

69. SACHS,L.: Statistische Auswertungsmethoden.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1971

70. SAUR,K.,SCHLOSSER,D. und L.SCHWEIBERER: Pathophysiologie und Therapie der Verbrennungen.
Deutsch. Aerztebl. 73, 1081-1088 (1976)

71. SCHMITT,W.: Die Verbrennungskrankheit, neuere Erkenntnisse. Zbl.Chir. 90, 1100-1106 (1965)

72. SCHÖNENBERGER,G.A.,ALLGÖWER,M.,BURKHART,F.,MÜLLER,W., STÄDLER,K. und P.ZELLNER: Pathogenetische Bedeutung eines spezifischen cutanen Verbrennungstoxins für Infektion und Spätmortalität nach schweren Verbrennungen. Zbl.Chir. 99, 1089-1097 (1974)

73. SCHULZE,B. und H.KAFFARNIK: Biochemische Grundlagen der gestörten Wechselbeziehung zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei Diabetes mellitus. Klin.Wschr. 48, 1147-1157 (1970)

74. SCHUMER,W. and J.C.KUKRAL: Metabolism of shock. Surgery 63, 630-636 (1968)

75. SELIGMAN,A.M.,FRANK,H.A.,ALEXANDER,B. and J.FINE: Traumatic shock. XV. Carbohydrate metabolism in hemorrhagic shock in the dog. J.Clin.Invest. 26, 536-546 (1947)

76. SELIGMAN,R.,CARROLL,S.S. and B.G.MACMILLAN: The burned child: Emotional factors and survival. In: Research in burns. Ed. by MATTER,P., BARCLAY,T.L. and Z.KONICKOVA. Bern: Huber 1971

77. SIDORKINA,A.N. i V.G.SIDORKIN: Energeticheski'i metabolizm i 'elektronnomikroskopcheskaia kharakteristika mitokhondri'i kory golovnogo mozga zhivotnykh v usloviiakh ozhogovogo shoka. Vop.Med.Khim. 20, 504-509 (1974)

78. SOLCHER,H.: Striäre Entmarkungsherde nach Verbrennung mit längerer Überlebenszeit. Acta Neuropath. (Berlin) 19, 75-78 (1971)

79. SOLUGUB,V.K.,VINOKUROVA,I.I. i R.I.KAEM: Mikrotsirkuliatsiia i patomorfologocheskie izmenenia u bol'nykh v sostoianni ozhogovogo shoka. Khirurgiia (Moskva) 6, 58-60 (1976)

80. TAKAHASHI,K.: Über experimentelle Kohlenhydratverarmung und den Kohlenhydratstoffwechsel des Gehirns.
Biochem. Zeitung 154, 444-475 (1924)

81. THILMANN,J. und H.ZEUMER: Untersuchungen zur Behandlung des Hirnödems mit hohen Dosen Furosemid.
Dtsch.Med. Wschr. 99, 832-935 (1974)

82. THRELLFALL,C.J.: Intermediary carbohydrate metabolism in injured rat liver in relation to heat production.
In: PORTER,R. and J.KNIGHT: Energy metabolism in trauma, London 1970

83. WACHTEL,T.L.,SHUCK,J.M.,EATON,R.P.,SCHADE,D. and L.SHUCK: Glucagon, insulin, and glucose relationship in a porcine experimental burn model.
Journal of Surgical Research 24, 70-78 (1978)

84. WILLIAMS,I.: Neuro-ophthalmic deterioration after burns.
Proceedings of the Australian Association of neurologists 11, 49-56 (1974)

85. WIECK,H.H.: Zerebrale und periphere Durchblutungsstörungen.
Aesopus Verlag: Milano,München,Lugano 1974

86. WILMORE,D.W.,MOYLAN,J.A.,PRUITT,B.A.,LINDSAY,C.A., FALCONA,G.R. and R.H.UNGER: Hyperglucagonemia after burns.
Lancet 1974 I, 73-75

87. WOLFE,R.R.,SPITZER,J.J.,MILLER,R.J. and D.ELAHI: Effects of insulin infusion on glucose kinetics in normal and burned Guinea pigs.
Life Sci. 19, 147-156 (1976)

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr.Heller möchte ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im Forschungslabor der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen danken.

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Professor Dr.Domres für die wertvollen Hinweise zur Durchführung der Tierversuche und seine stets gern gewährte Unterstützung bei der Entstehung der Arbeit.

Herrn H.P.Schill vom Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen danke ich für die statistische Berechnung der experimentellen Daten.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch Herrn Tierpfleger Wurstner, der die Tiere während des Versuchszeitraums bestens betreute.

LEBENSLAUF

Am 23.Januar 1954 wurde ich,Norbert Otto Maucher,als Sohn des Otto Maucher,Bäckermeister,und der Maria Maucher, geb.Gulde,in Riedlingen geboren.
Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Grundschule in Riedlingen,von der ich 1965 auf das Kreisgymnasium Riedlingen überwechselte,wo ich am 7.Juni 1973 die Reifeprüfung ablegte.
Im Sommersemester 1974 begann ich an der Universität Tübingen mit dem Studium der Medizin. Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich im August 1976.Die drei Abschnitte der Ärztlichen Prüfung absolvierte ich im August 1977, im August 1979 und am 21.Oktober 1980 .

vervielfältigungen
f. u. t. müllerbader
Forststraße 18 · 7024 Filderstadt 4
Telefon (07 11) 77 15 67